



0470526784401962

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ІСАЙЧЕВА КСЕНІЯ КИРИЛІВНА  
УДК 615.31:547.792'562'569].057.03/.04:615.015.4-047.24

### ДИСЕРТАЦІЯ

«ПОШУК АНТИОКСИДАНТНИХ ТА АНТИГІПОКСИЧНИХ АГЕНТІВ НА  
ОСНОВІ СИНТЕЗУ, ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ  
ВЛАСТИВОСТЕЙ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-Н-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-  
ІЛ)ФЕНОЛУ»

226 «Фармація, промислова фармація»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ К. К. Ісайчева

Науковий керівник – **Каплаушенко Андрій Григорович**, доктор  
фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



0470526784402962

## АНОТАЦІЯ

*Ісайчева К. К.* Пошук антиоксидантних та антигіпоксичних агентів на основі синтезу, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Представлена дисертаційна робота суттєво доповнює сучасні напрями медичної та фармацевтичної хімії, будучи присвяченою розробці й вивченню нових біологічно активних сполук, здатних проявляти виражену антиоксидантну та антигіпоксичну дію. В роботі представлено результати синтезу, вивчення фізико-хімічних параметрів, комп'ютерного прогнозування фармакокінетичних характеристик *in silico*, розрахунку показників гострої токсичності *in silico* та її вивченню в умовах *in vivo*, а також експериментального дослідження антиоксидантної та антигіпоксичної активності ряду 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їх структурних аналогів. Отримані дані дозволяють розглядати досліджувані сполуки як перспективні субстанції для подальшої розробки лікарських засобів антиоксидантної та антигіпоксичної дії.

Проведений аналіз літературних джерел показав, що незважаючи на значний прогрес у створенні антиоксидантних та антигіпоксичних БАР та АФІ різної хімічної природи, існує суттєва потреба у нових сполуках з покращеним профілем безпеки, прогнозованими фармакокінетичними властивостями та багатонаправленою біологічною дією. Особливий інтерес



0470526784401962

викликають 1,2,4-тріазоловмісні молекули, здатні поєднувати у своїй структурі фармакофорні фрагменти, що відповідають за антиоксидантну дію (фенольний фрагмент, сульфгідрильні групи) та потенційну антигіпоксичну активність (гетероциклічні системи з ліпофільними елементами в їх складі). У цьому контексті 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенол та його тіопохідні розглядаються як перспективна платформа для створення нових високоактивних АФІ. У дисертаційній роботі встановлено взаємозв'язок між природою замісника при N<sup>4</sup> атомі 1,2,4-тріазольного циклу, ступенем модифікації меркаптогруп, типом функціональних груп у бічних ланцюгах та вираженістю антиоксидантної та антигіпоксичної дії.

У другому розділі дисертаційної роботи описано шлях синтезу 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів, наведено доказову базу щодо підтвердження їх будови та встановлення фізико-хімічних параметрів. Для одержання цільових потенційних АФІ були розроблені методики синтезу сполук на основі 3-тіо-1,2,4-тріазолів, в яких вихідною речовиною виступала відповідна дикарбонова 5-гідроксизофтальна кислота. В процесі синтетичних перетворень дана кислота була піддана реакції етерифікації, гідрозинолізу та подальшої взаємодії з метил(етил, феніл)ізотіоціанатом. Циклізація отриманих гідрозинокарботіоамідів в присутності лугів дозволила отримати меркаптопохідні 1,2,4-тріазолу. Структуру синтезованих речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, а також хромато-мас-спектрометрії; встановлено основні фізико-хімічні характеристики (температура плавлення, розчинність).

В подальшому, з метою розширення структурної різноманітності та вивчення впливу характеру бічних ланцюгів на антиоксидантну активність в дисертаційній роботі розроблено підходи до синтезу 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))диацето(пропано)нітрилів. Вихідними сполуками стали синтезовані раніше 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли, які піддавали алкілуванню галогенонітрилами відповідних



карбонових кислот у лужно-спиртовому середовищі. Реакцію проводили з використанням хлорацетонітрилу та 3-хлорпропанонітрилу, що дозволило одержати відповідні диацето- та дипропанонітрили. Умови синтезу були оптимізовані для досягнення максимальних виходів та мінімізації наявності та кількості побічних продуктів. Будову синтезованих нітрилів підтверджено за допомогою ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, а також даних високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії.

Подальші дослідження були спрямовані на одержання 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. На відміну від підходів, заснованих на гідролізі нітрилів, у даній роботі всі карбонові кислоти отримано єдиним шляхом – прямою взаємодією вихідних меркаптопохідних із хлорооцтовою та бензойною кислотами у відповідному розчиннику за наявності еквімолярної кількості лугу. Такий підхід дозволив отримати цільові карбонові кислоти з високим ступенем чистоти. Для підтвердження структури кислот також використано комплекс фізико-хімічних методів: ІЧ-спектроскопію для виявлення карбонільних груп,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопію для встановлення будови аліфатичних та ароматичних фрагментів, а також елементний аналіз для підтвердження елементарного складу.

З метою зміни ліпофільності, отже відповідно розчинності у біологічних середовищах, а також для потенційної пролонгації фармакологічної дії проведено синтез естерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. Етерифікацію здійснювали взаємодією відповідних кислот з етанолом та *n*-пропанолом, у присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти. Після завершення процесу спирт відганяли, реакційну масу обробляли розчином



натрій гідрокарбонату для нейтралізації надлишку протонів, а потім водою до нейтрального середовища. Осади естерів відфільтровували, промивали та висушували до постійної маси. Таким чином отримано ряд етилових та *n*-пропілових естерів із різним ступенем ліпофільності, що дозволило надалі порівняти їхні біологічні властивості.

Для варіації полярності та фізико-хімічних характеристик досліджуваних сполук, а також з метою створення нових потенційно активних форм із катіонно-аніонною природою проведено синтез солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот. Синтезовано сполуки як з неорганічними катіонами (двовалентного заліза, та цинка), так і з катіонами органічних амінів. Солі Fe<sup>2+</sup> та Zn<sup>2+</sup> одержували через *in situ* утворення натрієвих солей відповідних кислот, які не виділяли з реакційної суміші. До отриманої лужної форми додавали сульфати перехідних металів, унаслідок чого утворювалися осади цільових сполук. Осади відокремлювали фільтруванням, промивали водою очищеною та висушували до сталої маси. Солі з низькомолекулярними органічними амінами (етиламін, діетиламін) одержані шляхом взаємодії 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот з відповідними органічними основами у спиртовому середовищі. Залежно від природи катіону зафіксовано різні показники розчинності, що є важливим при подальшому фармакологічному скринінгу та підборі оптимальних лікарських форм.

Окремий напрям роботи присвячено синтезу іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних (пропанових) кислот. Досліджувані іміноестери отримані на основі класичної реакції Піннера, з оптимізацією часових умов насичення та подальшої витримки реакційного середовища за низької температури. Диалкіловані 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацет(пропан)імідати у формі гідрохлоридів одержували шляхом перетворення відповідних нітрилів у



спиртовому середовищі (метанолі або *n*-пропанолі) під дією сухого хлороводню. Газоподібний HCl пропускали через охолоджену до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  реакційну суміш, що забезпечувало формування цільових імідатів у вигляді стабільних гідрохлоридних солей. Іміноестери, завдяки поєднанню електронодонорних та електроноакцепторних структурних елементів, розглядаються як перспективні кандидати з потенційно вираженою антиоксидантною активністю. Для даного ряду сполук проведено комплексне дослідження фізико-хімічних параметрів.

Важливим етапом даної дисертаційної роботи стало встановлення ADME-параметрів тіопохідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу з використанням комп'ютерних сервісів *in silico*. Оцінювалися молекулярна маса, показник ліпофільності ( $\log P$ ), топологічна полярна площа поверхні (TPSA), кількість донорів та акцепторів водневих зв'язків, ступінь імовірної адсорбції в шлунково-кишковому тракті, здатність проходити через гематоенцефалічний бар'єр, а також можливий метаболізм за участі ферментів системи цитохрому P450.

Результати показують, що ряд синтезованих сполук відповідає ключовим критеріям «правила п'яти» Ліпінського та демонструє прийнятні прогнозовані фармакокінетичні параметри. Водночас інші похідні, в першу чергу більші за масою, ліпофільні за природою або такі, що мають підвищену топологічну полярну площу, дещо виходять за межі зазначених критеріїв. Однак, попри більшу молекулярну масу та можливі обмеження щодо пероральної біодоступності, подальше дослідження їх антиоксидантних властивостей залишається надзвичайно актуальним, оскільки саме структурна складність та наявність полідентатних фрагментів можуть зумовлювати високий радикал-захоплюючий потенціал і перспективність таких сполук як антиоксидантів.

Паралельно, проведено прогнозування гострої токсичності 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних із використанням сучасних QSAR-методологій. Для широкого ряду синтезованих сполук



розраховано напівлетальні дози ( $LD_{50}$ ) при пероральному введенні, визначено ймовірний клас токсичності. Отримані результати дозволили виокремити найбільш перспективні молекули з низькою гострою токсичністю та одночасно високим прогнозованим рівнем фармакологічної активності, що дало змогу раціонально спланувати подальші етапи доклінічних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження антиоксидантної активності 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних проводили *in vitro*. Як модельну систему застосовували, зокрема, реакцію з радикалом DPPH. Встановлено, що вихідні сполуки на основі 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та низка їх похідних проявляють виражену радикал-захоплюючу активність, іноді не поступаючись або навіть переважаючи референтний препарат (кислоту аскорбінову). Показано, що на інтенсивність антиоксидантної дії істотно впливають: наявність фенольної гідроксигрупи в центральному ядрі, природа замісника при  $N^4$  атомі 1,2,4-тріазольного ядра, заміщення меркаптогруп та тип функціональних груп у бічних ланцюгах (нітрильні, карбоксильні, естерні чи іміноестерні фрагменти).

У межах біологічного блоку роботи важливе місце посідає дослідження *in vivo* гострої токсичності діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))дибензоату – сполуки, яка за результатами *in silico* оцінки та *in vitro*-скринінгу була обрана як сполука-лідер за поєднанням антиоксидантної дії та низькими показниками розрахункової гострої пероральної токсичності. В подальшому визначення показників гострої токсичності даної сполуки було визначено на *in vivo* моделі. Дослідження проводили на білих лабораторних щурах лінії Вістар за загальноприйнятими методичними підходами, із розрахунком показника  $LD_{50}$ , визначенням клінічних ознак інтоксикації та спостереженням за загальним станом тварин у динаміці. Отримані дані підтвердили низьку гостру токсичність сполуки та відповідність її до категорії малотоксичних речовин.



Подальші експерименти присвячені вивченню антигіпоксичної дії діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату. Антигіпоксичну активність сполуки-лідера оцінювали на моделях гострої гіпоксії у лабораторних тварин, зокрема, за тривалістю життя тварин в умовах нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, а також за іншими показниками, що відображають ступінь стійкості організму до дефіциту кисню. Встановлено, що досліджувана сполука достовірно збільшує тривалість життя тварин порівняно з контролем, демонструючи виражену антигіпоксичну дію, яка за окремими параметрами перевищує активність препарату порівняння. Таким чином, підтверджено доцільність подальшого вивчення зазначеного естеру як перспективного потенційного антигіпоксанта.

На основі порівняння структурних особливостей синтезованих речовин із результатами фармакологічних досліджень було здійснено якісну оцінку залежності «структура – біологічна активність» для діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату та споріднених сполук. Установлено, що:

- поєднання фенольного ядра з двома фрагментами 1,2,4-тріазолу та двома сульфгідрильними/тіоетиленовими містками забезпечує наявність кількох центрів, здатних до донорно-акцепторних взаємодій та нейтралізації вільних радикалів;

- введення фенільних замісників у положення N<sup>4</sup> 1,2,4-тріазольного циклу сприяє посиленню антигіпоксичної дії за рахунок підвищення ліпофільності та можливості інтеракції з гідрофобними ділянками біологічних мембран;

- естери добензойних кислот характеризуються більшою ліпофільністю порівняно з вихідними кислотами, що позитивно корелює з вираженістю антигіпоксичного ефекту;



- солі діацетатних кислот демонструють кращу розчинність у водному середовищі, що може істотно впливати на біодоступність і характер фармакологічної відповіді.

У ході виконання дисертаційного дослідження синтезовано, та всебічно охарактеризовано значну кількість нових сульфуровмісних похідних 1,2,4-тріазолу на основі 3,5-*біс*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, включно з такими класами сполук як нітрили, кислоти, естери, солі та іміноестери. Для них визначено фізико-хімічні параметри, прогнозовано ADME-характеристики та гостру токсичність, досліджено антиоксидантну й антигіпоксичну активність. Це дозволило виокремити діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*біс*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*біс*(сульфандиїл))*біс*(метилен))добензоат, що може бути рекомендованим для подальшого поглибленого доклінічного вивчення. Для даної сполуки розроблено проекти ТУ та МКЯ на потенційну субстанцію, розпочато проведення первинної стандартизації.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення для подальшого розвитку медичної та фармацевтичної хімії сірковмісних гетероциклічних сполук. Виявлені закономірності «структура – дія» можуть бути використані в подальшому для раціонального дизайну нових антиоксидантних та антигіпоксичних агентів на основі похідних 1,2,4-тріазолу.

Наступним етапом досліджень стало проведення молекулярного докінгу, за результатами якого встановлено, що діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*біс*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*біс*(сульфандиїл))*біс*(метилен))добензоат утворює стабільні комплекси з різними структурними формами цитохрому с пероксидази, що свідчить про високу просторову та конформаційну відповідність ліганду функціонально значущим ділянкам ферменту. Показано, що енергія зв'язування досліджуваної сполуки є істотно нижчою порівняно з референтною сполукою – аскорбіновою кислотою, що вказує на її вищу афінність до ферменту та



потенційно більш виражений антиоксидантний потенціал. Аналіз міжмолекулярних взаємодій дозволяє припустити ключову роль ароматичних фрагментів у реалізації антирадикальної дії похідних 1,2,4-тріазолу.

Отримані результати молекулярного докінгу узгоджуються з даними експериментальних досліджень антиоксидантної активності та підтверджують доцільність подальшого вивчення синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу як потенційних антиоксидантних агентів. Встановлена здатність досліджуваної сполуки до стабільної взаємодії з цитохромом с пероксидазою свідчить про можливий молекулярний механізм реалізації антирадикальної дії та обґрунтовує використання методів *in silico* як ефективного інструменту для прогнозування біологічної активності й раціонального відбору перспективних сполук для подальших доклінічних досліджень.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес та науково-дослідні програми закладів вищої освіти України, а також вони можуть стати основою для створення вітчизняних лікарських засобів із комбінованою антиоксидантною та антигіпоксичною дією.

*Ключові слова:* 1,2,4-тріазол-3-тіони, органічний синтез, аналіз, біологічна дія, ADME-параметри, гостра токсичність, антиоксидантна активність, антигіпоксична дія, молекулярний докінг.



## ANNOTATION

Isaicheva K. K. Search for antioxidant and antihypoxic agents based on the synthesis, study of physicochemical and biological properties of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. – Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare" in the specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy". – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The presented dissertation work significantly complements modern trends in medicinal and pharmaceutical chemistry, being dedicated to the development and study of new biologically active compounds capable of exhibiting pronounced antioxidant and antihypoxic effects. The paper presents the results of synthesis, study of physicochemical parameters, *in silico* computer prediction of pharmacokinetic characteristics, *in silico* calculation of acute toxicity indicators and its *in vivo* study, as well as an experimental study of the antioxidant and antihypoxic activity of a series of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their structural analogs. The obtained data allow considering the studied compounds as promising substances for the further development of antioxidant and antihypoxic drugs.

The analysis of literature sources showed that despite significant progress in creating antioxidant and antihypoxic BAC (biologically active compounds) and APIs (active pharmaceutical ingredients) of various chemical natures, there is a substantial need for new compounds with an improved safety profile, predicted pharmacokinetic properties, and multidirectional biological action. Of particular interest are 1,2,4-triazole-containing molecules capable of combining pharmacophore fragments responsible for antioxidant action (phenolic fragment, sulfhydryl groups) and potential antihypoxic activity (heterocyclic systems with

lipophilic elements in their composition) within their structure. In this context, 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol and its thio-derivatives are considered a promising platform for creating new highly active APIs. The dissertation establishes the relationship between the nature of the substituent at the N<sup>4</sup> atom of the 1,2,4-triazole ring, the degree of modification of mercapto groups, the type of functional groups in the side chains, and the intensity of the antioxidant and antihypoxic effects.

The second chapter of the dissertation describes the synthesis pathway of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols, provides an evidence base for confirming their structure and establishing physicochemical parameters. To obtain the target potential APIs, methods were developed for the synthesis of compounds based on 3-thio-1,2,4-triazoles, where the starting material was the corresponding dicarboxylic 5-hydroxyisophthalic acid. During synthetic transformations, this acid underwent esterification, hydrazinolysis, and subsequent interaction with methyl (ethyl, phenyl) isothiocyanate. Cyclization of the resulting hydrazinocarbothioamides in the presence of alkalis allowed obtaining mercapto derivatives of 1,2,4-triazole. The structure of the synthesized substances was confirmed using elemental analysis, IR spectroscopy, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and LC-MS; basic physicochemical characteristics (melting point, solubility) were established.

Subsequently, to expand structural diversity and study the influence of the side chain nature on antioxidant activity, the dissertation developed approaches for the synthesis of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diaceto(propano)nitriles. The starting compounds were the previously synthesized 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols, which were subjected to alkylation with halogenated nitriles of the corresponding carboxylic acids in an alkaline-alcohol medium. The reaction was carried out using chloroacetonitrile and 3-chloropropanonitrile, which allowed obtaining the corresponding diaceto- and dipropanonitriles. Synthesis conditions were optimized to achieve maximum yields and minimize the presence and quantity of side products.

The structure of the synthesized nitriles was confirmed by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, as well as HPLC-MS data.

Further research was aimed at obtaining 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acids and 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))bis(methylene))dibenzic acids. In contrast to approaches based on the hydrolysis of nitriles, all carboxylic acids in this work were obtained through a single pathway – the direct interaction of the starting mercapto derivatives with chloroacetic and benzoic acids in an appropriate solvent in the presence of an equimolar amount of alkali. This approach allowed obtaining the target carboxylic acids with a high degree of purity. To confirm the structure of the acids, a complex of physicochemical methods was also used: IR spectroscopy to detect carbonyl groups,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy to establish the structure of aliphatic and aromatic fragments, and elemental analysis to confirm the elemental composition.

To change lipophilicity and, accordingly, solubility in biological media, as well as for the potential prolongation of pharmacological action, the synthesis of esters of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acids and 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))bis(methylene))dibenzic acids was performed. Esterification was carried out by the interaction of the corresponding acids with ethanol and *n*-propanol in the presence of a catalytic amount of concentrated sulfuric acid. Upon completion of the process, the alcohol was distilled off, the reaction mass was treated with a sodium bicarbonate solution to neutralize excess protons, and then with water to a neutral medium. The ester precipitates were filtered, washed, and dried to a constant weight. Thus, a series of ethyl and *n*-propyl esters with varying degrees of lipophilicity were obtained, which subsequently allowed for a comparison of their biological properties.

To vary the polarity and physicochemical characteristics of the studied compounds, as well as to create new potentially active forms with a cationic-anionic nature, the synthesis of salts of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-



triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acids was carried out. Compounds with both inorganic cations (ferrous iron and zinc) and organic amine cations were synthesized.  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$  salts were obtained through the *in situ* formation of sodium salts of the corresponding acids, which were not isolated from the reaction mixture. Transition metal sulfates were added to the resulting alkaline form, resulting in the formation of precipitates of the target compounds. The precipitates were separated by filtration, washed with purified water, and dried to a constant weight. Salts with low-molecular-weight organic amines (ethylamine, diethylamine) were obtained by interacting 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4H-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acids with the corresponding organic bases in an alcohol medium. Depending on the nature of the cation, different solubility indicators were recorded, which is important for subsequent pharmacological screening and the selection of optimal dosage forms.

A separate area of work is devoted to the synthesis of imino esters of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4H-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic (propanoic) acids. The studied imino esters were obtained based on the classical Pinner reaction, with optimization of saturation time and subsequent exposure of the reaction medium at low temperature. Dialkylated 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4H-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacet(propan)imidates in the form of hydrochlorides were obtained by converting the corresponding nitriles in an alcohol medium (methanol or *n*-propanol) under the action of dry hydrogen chloride. Gaseous HCl was passed through the reaction mixture cooled to  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , which ensured the formation of the target imidates as stable hydrochloride salts. Due to the combination of electron-donating and electron-withdrawing structural elements, imino esters are considered promising candidates with potentially pronounced antioxidant activity. For this series of compounds, a comprehensive study of physicochemical parameters was conducted.

An important stage of this dissertation work was the establishment of ADME parameters for thio-derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-



yl)phenol using *in silico* computer services. Molecular weight, lipophilicity (logP), topological polar surface area (TPSA), number of hydrogen bond donors and acceptors, the degree of probable absorption in the gastrointestinal tract, the ability to pass through the blood-brain barrier, and possible metabolism involving cytochrome P450 enzymes were evaluated. The results show that a number of synthesized compounds meet the key criteria of Lipinski's "rule of five" and demonstrate acceptable predicted pharmacokinetic parameters. At the same time, other derivatives, primarily those larger in mass, lipophilic in nature, or having an increased topological polar surface area, slightly exceed these criteria. However, despite the higher molecular weight and possible limitations regarding oral bioavailability, further study of their antioxidant properties remains extremely relevant, as it is the structural complexity and the presence of polydentate fragments that may determine the high radical-scavenging potential and the promise of such compounds as antioxidants.

In parallel, acute toxicity prediction of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their thio-derivatives was performed using modern QSAR methodologies. For a wide range of synthesized compounds, semi-lethal doses (LD<sub>50</sub>) for oral administration were calculated, and the probable toxicity class was determined. The results obtained allowed for the identification of the most promising molecules with low acute toxicity and simultaneously a high predicted level of pharmacological activity, which made it possible to rationally plan subsequent stages of *in vitro* and *in vivo* preclinical studies.

The study of the antioxidant activity of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their thio-derivatives was conducted *in vitro*. Specifically, the reaction with the DPPH radical was used as a model system. It was established that the starting compounds based on 3,5-*bis*(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and a number of their derivatives exhibit pronounced radical-scavenging activity, sometimes not inferior to or even exceeding the reference drug (ascorbic acid). It was shown that the intensity of the antioxidant action is significantly influenced by: the presence of a phenolic hydroxyl group in the central core, the

nature of the substituent at the N<sup>4</sup> atom of the 1,2,4-triazole core, the substitution of mercapto groups, and the type of functional groups in the side chains (nitrile, carboxyl, ester, or iminoester fragments).

Within the biological block of the work, an important place is occupied by the *in vivo* study of acute toxicity of diethyl 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-phenyl-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))bis(methylene))dibenzoate – a compound that, based on *in silico* evaluation and *in vitro* screening results, was chosen as the lead compound due to its combination of antioxidant action and low calculated acute oral toxicity. Subsequently, the acute toxicity indicators of this compound were determined on an *in vivo* model. The study was conducted on white laboratory Wistar rats using generally accepted methodological approaches, with the calculation of the LD<sub>50</sub> indicator, determination of clinical signs of intoxication, and observation of the general state of the animals in dynamics. The data obtained confirmed the low acute toxicity of the compound and its classification as a low-toxicity substance.

Further experiments were devoted to the study of the antihypoxic action of diethyl 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-phenyl-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))bis(methylene))dibenzoate. The antihypoxic activity of the lead compound was evaluated on models of acute hypoxia in laboratory animals, in particular, by the lifespan of animals under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia, as well as by other indicators reflecting the degree of organism resistance to oxygen deficiency. It was established that the studied compound significantly increases the lifespan of animals compared to the control, demonstrating a pronounced antihypoxic effect, which in some parameters exceeds the activity of the comparison drug. Thus, the feasibility of further studying the specified ester as a promising potential antihypoxic agent has been confirmed.

Based on the comparison of structural features of the synthesized substances with the results of pharmacological studies, a qualitative assessment of the "structure-biological activity" relationship was carried out for diethyl 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-phenyl-1,2,4-triazole-5,3-



0470526784401962

diyl))*bis*(sulfanediyl))*bis*(methylene))-dibenzoate and related compounds. It was established that:

- the combination of a phenolic core with two 1,2,4-triazole fragments and two sulfhydryl/thioethylene bridges ensures the presence of several centers capable of donor-acceptor interactions and neutralization of free radicals;

- the introduction of phenyl substituents at the N<sup>4</sup> position of the 1,2,4-triazole ring contributes to the enhancement of antihypoxic action due to increased lipophilicity and the possibility of interaction with hydrophobic regions of biological membranes;

- dibenzoic acid esters are characterized by greater lipophilicity compared to the starting acids, which positively correlates with the intensity of the antihypoxic effect;

- diacetic acid salts demonstrate better solubility in an aqueous medium, which can significantly affect bioavailability and the nature of the pharmacological response.

In the course of the dissertation research, a significant number of new sulfur-containing 1,2,4-triazole derivatives based on 3,5-*bis*(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol, including such classes of compounds as nitriles, acids, esters, salts, and imino esters, were synthesized and comprehensively characterized. Physicochemical parameters were determined for them, ADME characteristics and acute toxicity were predicted, and antioxidant and antihypoxic activities were studied. This allowed for the identification of diethyl 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene))*bis*(4-phenyl-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))*bis*(methylene))dibenzoate, which can be recommended for further in-depth preclinical study. For this compound, draft Technical Specifications (TS) and Quality Control Methods (QCM) for a potential substance were developed, and primary standardization was initiated.

The results obtained have theoretical and practical significance for the further development of the medicinal and pharmaceutical chemistry of sulfur-containing heterocyclic compounds. The identified "structure-activity" regularities can be used



in the future for the rational design of new antioxidant and antihypoxic agents based on 1,2,4-triazole derivatives.

The next stage of research was molecular docking, the results of which established that diethyl 3,3'-((((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-phenyl-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))bis(methylene))dibenzoate forms stable complexes with various structural forms of cytochrome c peroxidase, indicating high spatial and conformational correspondence of the ligand to functionally significant areas of the enzyme. It was shown that the binding energy of the studied compound is significantly lower compared to the reference compound – ascorbic acid, indicating its higher affinity for the enzyme and potentially more pronounced antioxidant potential. Analysis of intermolecular interactions suggests a key role of aromatic fragments in the realization of the anti-radical action of 1,2,4-triazole derivatives.

The results of molecular docking are consistent with the data from experimental studies of antioxidant activity and confirm the feasibility of further study of synthesized 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents. The established ability of the studied compound for stable interaction with cytochrome c peroxidase indicates a possible molecular mechanism for the realization of the anti-radical action and justifies the use of *in silico* methods as an effective tool for predicting biological activity and the rational selection of promising compounds for further preclinical research.

The materials of the dissertation work have been implemented in the educational process and research programs of higher education institutions in Ukraine and can serve as a basis for the creation of domestic drugs with combined antioxidant and antihypoxic effects.

*Keywords:* 1,2,4-triazole-3-thiones, organic synthesis, analysis, biological action, ADME parameters, acute toxicity, antioxidant activity, antihypoxic action, molecular docking.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Isaicheva, K., Kaplaushenko, A., & Sameliuk, Y. (2024). Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis (5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 51(5), 63-70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Самелюк Ю. Г. – допомога в проведенні статистичних обрахунків, допомога в проведенні біологічних досліджень)
2. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2024). Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(3), 231-243. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.312443> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, допомога в проведенні статистичних обрахунків; остаточне затверджені статті)
3. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2025). Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 297-311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.339936> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження,



*допомога в проведенні статистичних обрахунків; остаточне затверджені статті)*

4. Isaycheva, K. K., Kaplaushenko, A. G., Sameliuk, Y. G., Shmatenko, O. P., & Solomennyi, A. M. (2025). Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Український журнал військової медицини*, 6(2), 125-133. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125) (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Самелюк Ю. Г. – допомога в проведенні статистичних обрахунків, допомога в проведенні біологічних досліджень; Шматенко О. П. – обговорення результатів та підготовка тексту статті Соломенний А. М. . – обговорення результатів та підготовка тексту статті )

5. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2023). 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (с. 95). 25–26 травня, 2023, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

6. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2023). Стратегія пошуку антиоксидантів на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-



0470526784401962

тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи», присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету* (с. 273–274). 1–2 листопада, 2023, НФаУ, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

7. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025»* (с. 278–279). 15–16 травня, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

8. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантний потенціал похідних 5-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу в умовах оксидативного стресу. *Матеріали міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»* (с. 121–122). 7 листопада, 2025, НФаУ, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку;



*Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*

9. Ісайчева, К. К., Самелюк, Ю. Г. (2025). Прогноз токсикологічного профілю похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції «Військова фармація: виклики часу», присвяченої 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії* (с. 130–131). 25–26 листопада, 2025, УВМА, Київ, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*

10. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантні агенти на основі тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2025»* (с. 60–61). 20–21 листопада, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*



0470526784401962

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	26
ВСТУП .....	27
РОЗДІЛ 1 ПІДГРУНТЯ ДОСЛІДЖЕННЯ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R- 4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ЩОДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ. ЗНАЧИМІСТЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ТА МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ .....	39
1.1 Синтетичні підходи щодо до створення 1,2,4-тріазол-3-тіонів .	39
1.2 Концепція створення 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних з нітрильною функцією та їх подальша модифікація.....	46
1.3 Концепція створення 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних з карбоксільною функцією та їх подальша модифікація.....	54
1.4 Біологічний профіль 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних. ....	63
РЕЗЮМЕ .....	68
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3- ІЛ)ФЕНОЛІВ, ЇХ ЗАМІЩЕНИХ ЗА S-ФУНКЦІЄЮ. ВСТАНОВЛЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ .....	70
2.1 Синтез 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів.....	71
2.2 Синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол- 5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацето(пропано)нітрилів. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів .....	74
2.3 Синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол- 5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3- фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-	



диіл)) <i>bis</i> (сульфандиіл)) <i>bis</i> (метилен))добензойних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів .....	81
2.4 Опис експериментів .....	86
2.5 Висновки .....	90
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ЕСТЕРІВ, ІМІНОЕСТЕРІВ ТА СОЛЕЙ 2,2'-((5-ГІДРОКСИ-1,3-ФЕНІЛЕН)БІС(4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-5,3-ДИЛ))БІС(СУЛЬФАНДИЛ)ДИЕТАНОВИХ(ПРОПАНОВИХ, БЕНЗОЙНИХ) КИСЛОТ .....	91
3.1 Синтез етерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен) <i>bis</i> (4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-5,3-диіл)) <i>bis</i> (сульфандиіл))диацетатних кислот та етерів 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен) <i>bis</i> (4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-5,3-диіл)) <i>bis</i> (сульфандиіл)) <i>bis</i> (метилен))добензойних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів .....	91
3.2 Синтез солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен) <i>bis</i> (4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-5,3-диіл)) <i>bis</i> (сульфандиіл))диацетатних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів .....	97
3.3 Синтез іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен) <i>bis</i> (4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-5,3-диіл)) <i>bis</i> (сульфандиіл))диацетатних(пропанових) кислот	104
3.4 Опис експериментів .....	110
3.5 Висновки .....	113
РОЗДІЛ 4 РОЗРАХУНОК ADME-ПАРАМЕТРІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛІВ .....	114
4.1 Встановлення параметрів ADME для тіопохідних 3,5- <i>bis</i> (5-меркапто-4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу .....	115
4.2 Прогнозування гострої токсичності 3,5- <i>bis</i> (5-меркапто-4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних .....	124
4.3 Дослідження антиоксидантної активності 3,5- <i>bis</i> (5-меркапто-4- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних .....	131



0470526784401962

4.4 Дослідження <i>in vivo</i> гострої токсичності діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату.....	137
4.5 Дослідження антигіпоксичної дії діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату.....	142
4.6 Якісна оцінка залежності біологічної активності від структури діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату.....	148
4.7 Висновки .....	160
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТОК А.....	192
ДОДАТОК Б .....	210
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ .....	218
ДОДАТОК Г СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	228
ДОДАТОК Д АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	232



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ДМФА/DMF	– диметилформамід;
ДМСО/DMSO	– диметилсульфоксид;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВЕРХ-МС	– вискоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ІЧ	– інфрачервоний;
МКЯ	– методи контролю якості;
ТУ	– технічні умови;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
ЛД <sub>50</sub>	– середня летальна доза;
АОА	– антиоксидантна активність;
DRPH	– 1,1-дифеніл-2-пікрілгідрозил;
«drug-like»	– подібність до ліків;
CDI	– <i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол;
ED <sub>50</sub>	– середньоефективна доза;
TEST	– сервіс для прогнозування показників гострої токсичності (Toxicity Estimation Software Tool);
log P	– ліпофільність;
log S	– розчинність у воді;
SAR	– взаємозв'язок «структура-активність»;
SwissADME	– веб-інструмент для оцінки фармакокінетики, подібності та сумісності молекул з ліками;
OECD (ОЕСР)	– Organisation for Economic Co-operation and Development (Організація економічного співробітництва та розвитку);



## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Сучасні уявлення про механізми розвитку багатьох патологічних станів організму людини свідчать, що ключову роль у їх ініціації та прогресуванні відіграють порушення окисно-відновного балансу та недостатність клітинної адаптації до умов кисневого дефіциту. Надмірне накопичення реактивних форм Оксигену в поєднанні з гіпоксією призводить до дезорганізації енергетичного метаболізму, ушкодження біомембран і порушення функціонування життєво важливих клітинних структур. Такі процеси характерні для широкого кола захворювань, включаючи серцево-судинні, нейродегенеративні, запальні та травматичні стани, а також ураження, пов'язані з тривалим стресовим впливом.

Особливої актуальності проблема гіпоксії та оксидативного стресу набуває в умовах підвищеного фізичного та психоемоційного навантаження, зокрема в умовах воєнного стану, порушень мікроциркуляції, крововтрати, шоківих станів і хронічного впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища. За таких умов зростає потреба у фармакологічних засобах, здатних не лише зменшувати прояви вільнорадикального ушкодження, а й підвищувати стійкість клітин до нестачі кисню, забезпечуючи збереження метаболічної рівноваги.

Беручи до уваги наявність антиоксидантних і антигіпоксичних препаратів у медичній практиці, більшість з них характеризується достатньо обмеженим спектром дії, недостатньою ефективністю при хронічних патологіях або небажаними побічними реакціями. Це обумовлює доцільність пошуку нових БАР із комбінованою дією, які здатні поєднувати здатність до нейтралізації вільних радикалів з впливом на механізми клітинної адаптації до гіпоксії, що зокрема актуально у військовій медичній практиці.

У цьому контексті значний інтерес становлять гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, які відзначаються високою хімічною



стабільністю, різноманіттям можливих структурних модифікацій та широким спектром біологічної активності. Особливої уваги заслуговують сполуки, що містять у своїй структурі меркаптогрупи та фенольні фрагменти, оскільки атоми Сульфуру та фенольний гідроксил є важливими фармакофорними елементами, здатними брати участь у реакціях інактивації вільних радикалів і стабілізації окисно-відновних процесів.

Молекули, основою яких є похідні 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів поєднують у своїй молекулярній будові кілька функціонально значущих структурних фрагментів, що створює передумови для реалізації антиоксидантних і антигіпоксичних властивостей. Наявність двох тріазольних циклів у поєднанні з фенольним ядром і меркапто або сульфогрупами дозволяє розглядати ці сполуки як перспективні об'єкти для спрямованого впливу на вільнорадикальні процеси та клітинний енергетичний обмін. Варіабельність замісника в N<sup>4</sup> положенні ядра 1,2,4-тріазолу відкриває можливість для цілеспрямованого регулювання фізико-хімічних параметрів і оптимізації біологічної активності.

Вищенаведене обґрунтовує вибір теми дослідження, присвяченої пошуку антиоксидантних та антигіпоксичних агентів на основі синтезу та комплексного вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу як з наукової точки зору так і в контексті актуальності. Реалізація даного напряму досліджень може сприяти формуванню нових підходів до створення оригінальних лікарських засобів і розширенню можливостей сучасної медичної хімії у вирішенні проблем, пов'язаних з оксидативним стресом і гіпоксією, зокрема у військовій медичній практиці.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідницьких робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей



речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0123U103937) та НДР, що фінансується з Державного бюджету України на тему «Створення похідних 1,2,4-тріазолу з поліфармакологічною активністю для потреб військової медицини та постраждалих від бойових дій» (номер державної реєстрації 0126U001480). Автором реалізовано синтез, вивчення властивостей похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів, здійснено їх первинну стандартизацію особисто.

### **Мета і завдання дослідження**

Метою даної роботи є науково обґрунтований та цілеспрямований пошук нових біологічно активних сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною дією серед похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу шляхом їх синтезу, комплексного дослідження фізико-хімічних властивостей, розрахунку ADME-параметрів, комп'ютерного прогнозу гострої токсичності та вивчення біологічної дії.

Для реалізації поставленої мети в дисертаційній роботі поставлено наступні завдання:

1. провести систематичний аналіз наукових джерел щодо сучасного стану досліджень похідних 1,2,4-тріазолу, зокрема сполук, що містять меркаптогрупи та фенольні фрагменти, з акцентом на їх антиоксидантні та антигіпоксичні властивості. На основі аналізу літератури та комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності і токсичності здійснити попередній відбір структурно перспективних класів похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, потенційно здатних проявляти антиоксидантну та антигіпоксичну дію.

2. Синтезувати 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як вихідні сполуки та розробити препаративні методики одержання на їх основі серії функціонально заміщених похідних, зокрема 2,2'-(((5-гідрокси-



1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3,5-дііл))*bis*(сульфандііл))діацето-(бензо)нітрilів, відповідних діацетатних і бензойних кислот, їх солей, естерів та іміноестерів.

3. Підтвердити структуру та індивідуальність усіх синтезованих сполук з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу, зокрема елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, ВЕРХ-МС, а також шляхом проведення характерних хімічних перетворень.

4. Дослідити *in vitro* антиоксидантну активність синтезованих сполук, провести оцінку ефективності та встановити закономірності типу «хімічна будова – антиоксидантна дія». Здійснити прогнозування показників гострої токсичності синтезованих сполук за допомогою сучасних *in silico*-сервісів та провести порівняльний аналіз прогнозованих і експериментальних даних на прикладі сполуки-лідера.

5. Для найбільш активної речовини (сполуки-лідера) з оптимальним поєднанням антиоксидантної активності та розрахункових показників безпечності визначити *in vivo* показники гострої токсичності та антигіпоксичної дії, провести докінгові дослідження щодо перспективи зв'язування з білками-мішенями, а також розпочати первинну її стандартизацію і сформулювати рекомендації щодо доцільності подальшого поглибленого вивчення.

### **Методи дослідження**

У ході виконання дисертаційної роботи для отримання нових біологічно активних сполук на основі 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу застосовано комплекс класичних і модифікованих методів органічного синтезу, що дозволило цілеспрямовано варіювати будову молекул шляхом введення різних замісників та функціональних груп. Синтетичні підходи обирали з урахуванням їх відтворюваності, препаративної придатності та можливості подальшої хімічної модифікації вихідних сполук.

Контроль чистоти, встановлення індивідуальності та підтвердження хімічної будови синтезованих речовин здійснювали із залученням комплексу



сучасних фізико-хімічних методів дослідження. Зокрема, використовували елементний аналіз для підтвердження елементного складу, ІЧ-спектроскопію для ідентифікації основних функціональних груп,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопію для детального аналізу структури молекул, а також вискоєфективну рідинну хромато-мас спектрометрією для підтвердження молекулярної маси та ступеня чистоти отриманих сполук.

Оцінку показників гострої токсичності синтезованих речовин проводили із застосуванням сучасних *in silico* методів, зокрема за допомогою спеціалізованих прогностичних онлайн-сервісів (онлайн-сервісу TEST версії 5.1.2), що дозволило попередньо охарактеризувати токсикологічний профіль сполук та здійснити відбір найбільш безпечних кандидатів для подальшого біологічного вивчення.

Біологічні властивості синтезованих похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу досліджували з використанням експериментальних методик, спрямованих на визначення антиоксидантної (*in vitro*) та антигіпоксичної (*in vivo*) активностей, а саме DPPH-тест та метод нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією. Для розширення уявлень про можливі механізми реалізації антигіпоксичної дії додатково застосовували методи комп'ютерного моделювання, зокрема молекулярний докінг (здійснений за допомогою програми «Vina»); візуалізація даних проведена із використанням програми Discovery Studio 4.0.).

Статистичну обробку та узагальнення експериментальних даних здійснювали із використанням стандартних ліцензованих програмних засобів математичної статистики, таких як пакет програм Microsoft Office 365 та «STATISTICA<sup>®</sup> for Windows 6.0» (StatSoftInc), що забезпечувало коректність аналізу результатів, їх візуалізацію та достовірність отриманих результатів і побудованих на їх основі висновків.

Для корекції академічного стилю, перевірки на граматичні помилки та корекції перекладу частин дисертаційної роботи де присутній текст англійською мовою були використані моделі штучного інтелекту на базі



OpenAI, а саме ChatGPT Plus, також були використані моделі Gemini 1.5 Flash в рівні доступу Paid tier.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

У дисертаційній роботі вперше обґрунтовано та експериментально реалізовано концепцію створення нових антиоксидантних і антигіпоксичних агентів на основі 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолу як перспективної багатofункціональної гетероциклічної платформи. Показано, що поєднання у межах однієї молекули фенольного ядра, двох 1,2,4-тріазольних фрагментів та сірковмісних функціональних груп формує сприятливу електронну і просторову організацію, здатну забезпечувати виражені антирадикальні та антигіпоксичні властивості, що підтверджує доцільність вибору зазначеної хімічної системи для подальших фармакологічних досліджень.

Розроблено та оптимізовано методики синтезу ряду нових 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів, які характеризуються відтворюваністю та високими виходами. За допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу підтверджено хімічну будову та індивідуальність синтезованих сполук а також встановлено, що природа замісників у положенні N<sup>4</sup> ядра 1,2,4-тріазольного циклу істотно впливає на ліпофільність, електронні та спектральні характеристики синтезованих сполук.

Вперше синтезовано та охарактеризовано ряд 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))диацето(пропано)нітрilів, що дало змогу розширити хімічну бібліотеку тіопохідних 1,2,4-тріазолу та довести, що введення нітрilьних груп призводить до зростання електроноакцепторних властивостей молекул, створюючи передумови зміни антиоксидантного профілю сполук.

Запропоновано оригінальний універсальний синтетичний підхід до одержання 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-



диіл))*bis*(сульфандиіл))діацетатних кислот та 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензойних кислот, що ґрунтується на прямій взаємодії вихідних тіолів з відповідними галогенкарбонowymi кислотами без використання стадії гідролізу нітрилів. Показано, що такий підхід забезпечує отримання цільових кислот із високим ступенем чистоти та відтворюваністю результатів. На основі вищезазначених кислот синтезовано серію неописаних етилових і пропілових естерів, що дозволило здійснити прогнозовану модифікацію полярності та ліпофільності молекул. Встановлено, що отримані естери характеризуються підвищеною ліпофільністю та стабільністю, що є важливим з позицій потенційної біологічної активності.

Одержано ряд солей 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))діацетатних кислот з катіонами Fe<sup>2+</sup> та Zn<sup>2+</sup>, синтез яких реалізовано шляхом *in situ*. Встановлено, що комплексоутворення з перехідними металами змінює фізико-хімічні характеристики вихідних кислот та може позитивно впливати на характер їх антиоксидантної дії.

На основі 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))діацето(пропано)нітрилів реалізовано синтез відповідних іміноестерів за реакцією Піннера. Встановлено, що отримані іміноестери мають специфічний електронний розподіл і просторову організацію, які сприяють ефективній стабілізації радикальних частинок та формуванню антиоксидантного ефекту.

В ході виконання дисертаційної роботи вперше проведено комплексну *in silico* оцінку ADME-параметрів тіопохідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, яка показала, що частина синтезованих сполук відповідає критеріям «правила п'яти» Ліпінські та має сприятливі прогнозовані фармакокінетичні характеристики. Водночас доведено, що більш масивні та високоліпофільні похідні зберігають високу наукову цінність



як потенційні антиоксиданти. Із застосуванням QSAR-методологій здійснено прогнозування гострої токсичності широкого ряду синтезованих сполук, за результатами якого більшість з них віднесено до класів малотоксичних або помірно токсичних речовин, що дозволило обґрунтовано відібрати перспективні об'єкти для подальших досліджень *in vivo*.

Експериментально встановлено закономірності впливу хімічної будови на антиоксидантну активність 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу і їх тіпохідних. Показано, що природа замісників, тип функціональних груп у бічних ланцюгах та ступінь модифікації меркаптогруп є визначальними чинниками формування антирадикальної дії.

В умовах *in vivo* доведено низьку гостру токсичність та виражену антигіпоксичну активність діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))дибензоату, перспективного оригінального кандидата для подальших доклінічних досліджень.

Для сполуки-лідера застосовано розрахункові методи на основі молекулярного докінгу, за допомогою яких встановлено здатність молекули до стабільної взаємодії з цитохромом *C* та пероксидазою. Отримані результати узгоджуються з експериментальними даними антиоксидантної активності та підтверджують можливий молекулярний механізм реалізації антирадикальної дії, при цьому встановлено ключову роль ароматичних фрагментів у формуванні міжмолекулярних взаємодій.

На основі проведених синтетичних, фізико-хімічних, біологічних та комп'ютерних досліджень здійснено узагальнену якісну оцінку залежності структура - біологічна активність для похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, що створює наукове підґрунтя для раціонального дизайну нових антиоксидантних і антигіпоксичних лікарських засобів.

За результатами наукової роботи оформлено заявку на отримання патента України на винахід № а202600460.



## Практичне значення отриманих результатів

У ході виконання дисертаційної роботи застосовано комплексний підхід на основі комп'ютерного прогнозування токсичності та біологічної дії, розробки та апробації методик синтезу похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, проведення вивчення їх фармакологічного потенціалу методами *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, що дало змогу рекомендувати для поглибленого вивчення діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензоат як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт для створення нових антиоксидантних, антигіпоксичних лікарських засобів (сполука 3.5). Встановлено, що сполука 3.5 перевищує за своєю активністю референтні препарати (аскорбінову кислоту в тесті DPPH та мексидол у моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією).

Результати дисертаційної роботи мають практичну цінність для розвитку медичної та фармацевтичної хімії, розширюють наукові уявлення про синтетичний і біологічний потенціал похідних 1,2,4-тріазолу.

Запропоновані підходи до функціоналізації ядра 1,2,4-тріазолу є корисними для створення сполук з прогнозованими антиоксидантними та з вираженими цитопротекторними властивостями що можуть бути використані в науково-дослідній практиці органічних і медико-хімічних лабораторій для отримання нових гетероциклічних систем на основі 1,2,4-тріазолу,

Сформовано спектральну базу (ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-, мас-спектрометричні дані) для синтезованих сполук, що розширює бібліотеку аналітичних характеристик похідних 1,2,4-тріазолу та може використовуватися науковцями для ідентифікації та структурного підтвердження нових органічних молекул.

Проведено комплексний *in silico*-аналіз ADME-параметрів і гострої токсичності синтезованих сполук, що дозволило відібрати найбільш перспективні кандидати для подальшого *in vivo* вивчення. Експериментальне дослідження гострої токсичності за методикою OECD 423 підтвердило



прийнятний рівень безпечності сполук (клас GHS категорії 4), що створює передумови для їх подальших фармакологічних розробок.

Виконані молекулярно-докінгові дослідження та аналіз взаємодії з потенційними білковими мішенями дозволяють обґрунтувати можливі механізми антиоксидантної та антигіпоксичної дії, а також сформулювати напрями для раціонального дизайну нових похідних із покращеним профілем активності.

Встановлено закономірності впливу природи замісника у положенні N<sup>4</sup> ядра 1,2,4-тріазолу та характеру ароматичних фрагментів на рівень антиоксидантної та антигіпоксичної активності. Отримані дані можуть бути використані для побудови моделей «структура–активність» і створення нових потенційно фармакологічно активних сполук.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; кафедрами токсикологічної та неорганічної хімії, а також фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; загальної хімії Національного фармацевтичного університету.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є результатом самостійної науково-дослідної діяльності здобувача. Автором особисто здійснено пошук, критичний аналіз та систематизацію сучасних літературних і патентних джерел за тематикою дослідження, на основі чого сформульовано наукову концепцію роботи, визначено її мету, завдання та напрямки експериментальних досліджень.

Здобувачем самостійно сплановано та реалізовано синтетичну частину дослідження, включаючи розробку та оптимізацію методик отримання похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, виділення, очищення та підготовку сполук до подальших фізико-хімічних і біологічних



досліджень. Автором проведено узагальнення отриманих експериментальних результатів, здійснено їх статистичну обробку та інтерпретацію.

Формулювання основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій здійснено здобувачем особисто на підставі отриманих результатів. Концептуальне обговорення проміжних та підсумкових даних проводилося спільно з науковим керівником.

Дослідження фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук (елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія, ВЕРХ-МС-аналіз), а також фармакологічні випробування виконувалися у співпраці з фахівцями кафедри фізико-хімічної та аналітичної хімії ЗДМФУ та ННМЛЦ з вивірієм ЗДМФУ та його підрозділів. Авторка брала безпосередню участь у підготовці зразків, аналізі та інтерпретації отриманих спектральних і біологічних даних. Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та співробітники, які здійснювали окремі етапи фізико-хімічних і біологічних досліджень.

Усі результати, представлені до захисту, отримані за безпосередньої участі здобувача, узагальнені та систематизовані ним особисто.

### **Апробація матеріалів дисертації**

Найголовніші аспекти дисертаційної роботи висвітлено та обговорено на 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023», ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна, науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (1-2 листопада 2023 р.), НФаУ, Харків, Україна, Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2024» (21-22 листопада 2024 р.), ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна, 85 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів



з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (25 – 26 травня 2025 р.), ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна, міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (7 листопада 2025 р., м. Харків), НФаУ, Харків, Україна, науково-практичній конференції «Військова фармація: виклики часу», присвяченій 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (25-26 листопада 2025 р.), УВМА, Київ, Україна, Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2025» (20-21 листопада 2025 р.), ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна.

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт, які в повній мірі відображають її зміст, із них 4 статті у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 у журналах, що індексується наукометричною базою Scopus та мають квартиль Q3), оформлено заявку на отримання патента України на винахід № а202600460 та 6 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 232 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел до кожного розділу та 5 додатків (40 стор.). Робота проілюстрована 29 таблицями, 38 рисунками. Список літератури містить 178 джерел (27 кирилицею, 151 латиницею).



## РОЗДІЛ 1

# ПІДГРУНТЯ ДОСЛІДЖЕННЯ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-*R*-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ЩОДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ. ЗНАЧИМІСТЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ТА МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

На підготовчому етапі, що передував викладенню експериментальної синтетичної та біологічної частин дисертаційної роботи, було проведено ґрунтовний аналіз наукових джерел, присвячених тематиці дослідження, переважно за останні п'ять років. В результаті аналізу встановлено, що у сучасній фармацевтичній практиці спостерігається стійка тенденція до розробки та впровадження нових лікарських засобів, структурною основою яких є гетероциклічне ядро 1,2,4-тріазолу.

Опрацювання літературних даних дозволило зібрати та узагальнити інформацію щодо основних методів синтезу сполук на основі зазначеного гетероциклу та його похідних, а також проаналізувати наявні відомості стосовно їх фізико-хімічних характеристик і спектра біологічної активності. Особливу увагу приділено результатам досліджень, спрямованих на оцінку фармакологічних властивостей потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів, що містять фрагмент 1,2,4-тріазолу.

Метою даного розділу є систематизація й узагальнення літературних даних щодо синтетичних підходів, фізичних, хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що створює науковий базис для подальшого обґрунтування вибору об'єктів дослідження та напрямів їх експериментального вивчення.

### 1.1 Синтетичні підходи щодо до створення 1,2,4-тріазол-3-тіонів

Гетероциклічні сполуки на основі 1,2,4-тріазолу, зокрема його тіольні похідні, протягом десятиліть привертають стійку увагу дослідників завдяки



поєднанню синтетичної доступності та різнопланової біологічної активності. Особливий інтерес викликають 1,2,4-тріазол-3(5)-тіони, які розглядаються як універсальні структурні платформи для створення нових фармакологічно активних молекул з антиоксидантними, протимікробними, протипухлинними та фунгіцидними властивостями.

Перше джерело що наведено в літературному огляді датується 2010 роком проте є важливим з точки зору пояснення механізму, за яким утворюються 3-тіо-1,2,4-тріазоли. Так дослідники [1] видали наукову роботу, в якій описано класичну схему синтезу 1,2,4-тріазол-3(4*H*)-тіонів шляхом внутрішньомолекулярної циклізації відповідних тіосемікарбазидів (рис. 1.1). Автори продемонстрували, що введення об'ємних ароматичних замісників, зокрема фенілсульфонільних та йодофенільних фрагментів, не лише не перешкоджає циклізації, але й дозволяє отримувати стабільні цільові продукти з високим ступенем структурної визначеності. Робота є важливою з точки зору візуалізації класичного підходу до побудови тріазольного ядра та підтверджує простоту отримання похідних 1,2,4-тріазолів шляхом циклізації тіосемікарбазидів в лужному середовищі.

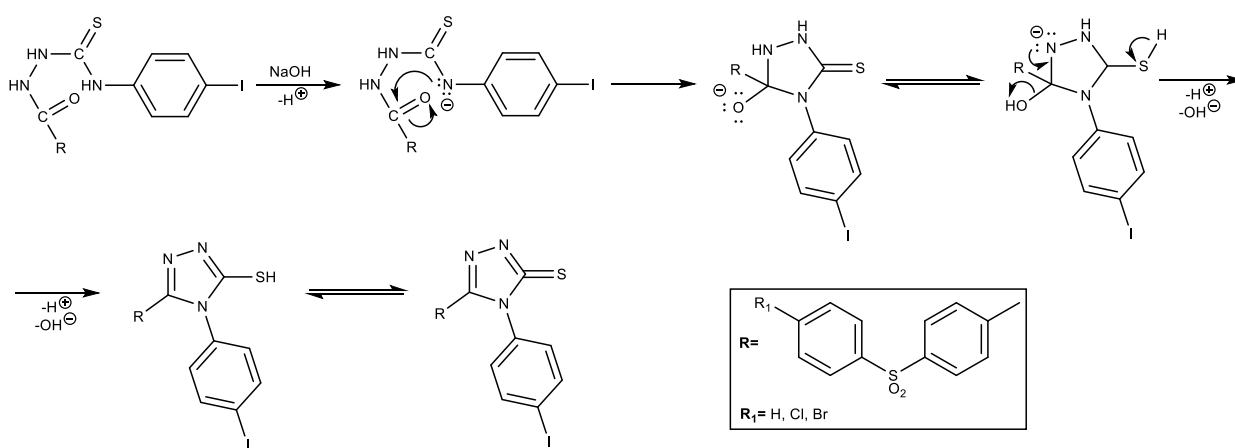


Рисунок 1.1 – Механізм синтезу 4-(4-йодофеніл)-5-(4-фенілсульфоніл)феніл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів(тіолів)

Подальший розвиток цього напрямку систематизовано в оглядовій роботі авторів [2], де узагальнено основні методи синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіонів. Дана



наукова робота демонструє незмінність класичних підходів до синтезу 3-тіо-5-R-1,2,4-тріазолів.

При цьому автори детально аналізують вихідні реагенти, механізми циклізації та умови реакцій, акцентуючи увагу на впливі природи замісників на ефективність синтезу. Особливо цінним є те, що огляд дозволяє простежити логіку вибору синтетичної стратегії залежно від подальших фармакологічних завдань, зокрема введення в структуру цільової сполуки конкретного фармакофорного фрагмента. Це робить оглядову роботу [2] практично корисною для планування експериментальних досліджень.

Сучасні тенденції розвитку хімії 1,2,4-тріазолів тісно пов'язані з інтеграцією синтезу та біологічного скринінгу. У цьому контексті показовою є робота дослідників [3], присвячена створенню нових похідних із багатомішеневою антипроліферативною активністю щодо клітин раку молочної залози. Автори поєднали класичні методи органічного синтезу з *in silico*-моделюванням і *in vitro*-дослідженнями, що дозволило не лише оцінити активність сполук, а й запропонувати можливі механізми їх дії. Такий підхід відображає загальний тренд у медичній хімії, коли синтез нових похідних одразу супроводжується прогнозуванням їх фармакологічного потенціалу.

Складова синтетичного блоку роботи [3] реалізована наступним підходом: комерційно доступний етиловий ціаноацетат у середовищі етанолу за умов рефлюксу з гідразином перетворювався на ціаноацетатний гідразид. Далі проміжний гідразид реагував з фенілізотіоціанатом під рефлюксом у бензені, утворюючи 1-ціаноацетил-4-фенілтіосемікарбазид з виходом ~78 %.

Наступним етапом стала циклізація 1-ціаноацетил-4-фенілтіосемікарбазида під дією розчину NaOH в метанолі або етанолі за рефлюксних умов (12–16 год). Це призводило до утворення 5-алкоксильних 4-феніл-1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіонів (рис. 1.2).

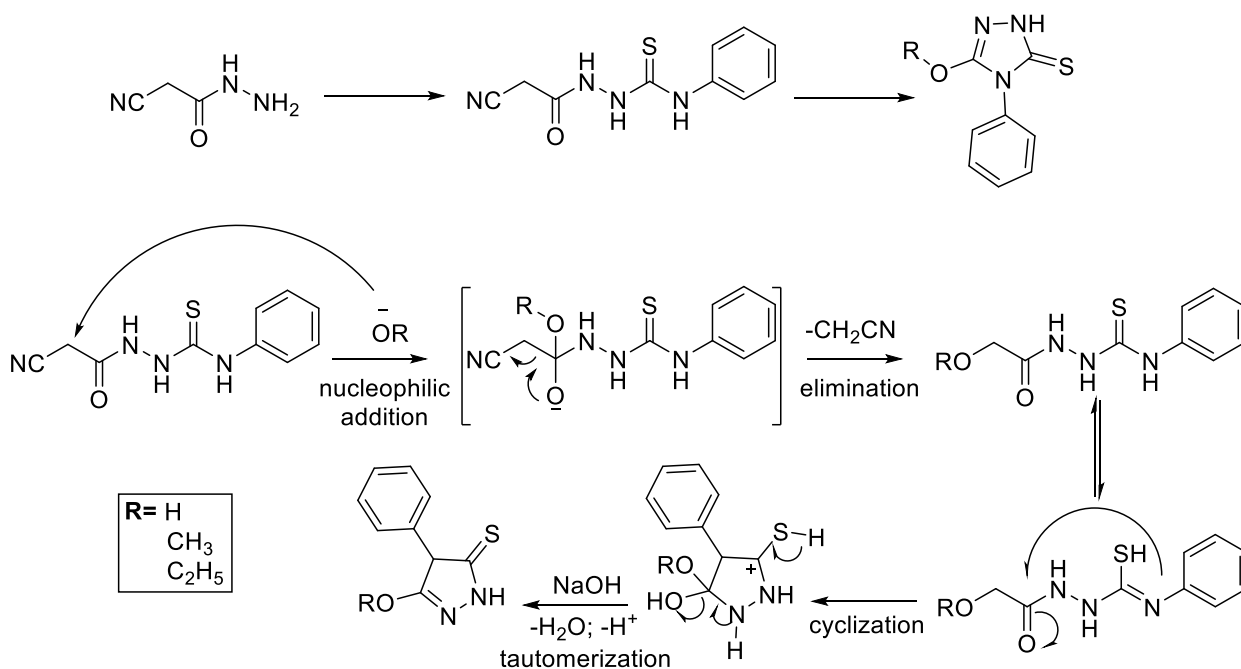


Рисунок 1.2 – Схема синтезу та запропонований механізм утворення 4,5-дизаміщених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів

У статті [4] описано розробку та реалізацію синтезу нових похідних 2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіонів, побудованого на класичному підході циклізації тіосемікарбазидних сполук. Синтетична стратегія авторів [4] ґрунтується на здатності функціоналізованих тіосемікарбазидів за умов нагрівання в лужному середовищі зазнавати внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням гетероциклу 1,2,4-тріазола, що містить функціональну тіонну групу (C=S) у положенні 3.

Вихідні тіосемікарбазиди автори [4] отримували стандартними методами з відповідних карбонільних сполук та тіосечовини або її похідних. Подальше нагрівання реакційної суміші в присутності луку приводило до замикання гетероциклічного кільця з формуванням 1,2,4-тріазольної системи (рис. 1.3). Такий підхід дозволив ефективно вводити різні ароматичні або аліфатичні замісники, які зберігалися у структурі 1,2,4-тріазольного ядра після циклізації.

Отримані 1,2,4-тріазол-3-тіони очищували стандартними методами, а саме кристалізацією з кислоти ацетатної. Будову синтезованих сполук підтверджували за допомогою ІЧ-спектроскопії, де фіксували характерні смуги валентних коливань тіонної групи, а також  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопії, що дозволило встановити закінчене синтетичне перетворення серії вихідних сполук, а саме утворення 1,2,4-тріазольного циклу та наявність очікуваних замісників. Додатково використовували елементний аналіз для підтвердження складу одержаних продуктів.

Резюмуючи варто зазначити, що дослідження [4] продемонстровано просту, відтворювану та універсальну методику синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, яка може бути використана як базовий синтетичний маршрут для подальшої структурної модифікації тріазольних систем і розширення ряду функціонально заміщених гетероциклічних сполук.

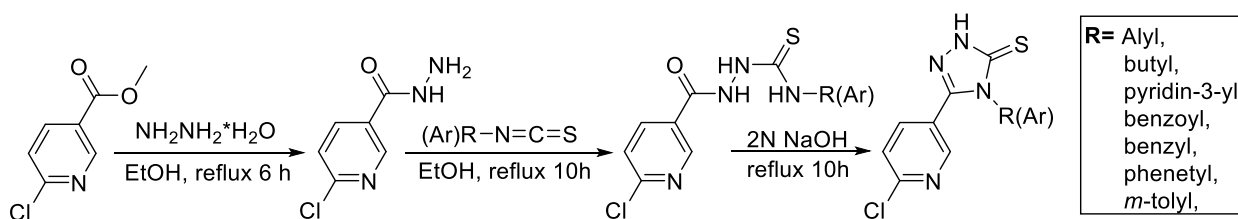


Рисунок 1.3 – Синтез 4-заміщених-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

У дослідженні [5] описано ефективну одностадійну (one-pot) методику синтезу нових 1,2,4-тріазол-3-тіонів, серед яких ключовими структурами є 5-(бензотіазол-2-ілметил)-4-арил-1,2,4-тріазол-3-тіони

Синтез здійснювався конденсацією 2-(бензотіазол-2-іл)ацетогідазиду з арилізотіоціанатами у присутності луку в середовищі іонної рідини 1-бутил-3-метилімідазолій броміду. Іонна рідина виконувала роль одночасно розчинника та каталізатора, що дозволило проводити реакцію без використання шкідливих органічних розчинників і з високою ефективністю побудови 1,2,4-тріазольного циклу.



Після змішування, при помірному нагріванні відбувається послідовна конденсація та циклізація, що призводить до утворення 1,2,4-тріазол-3-тіонового ядра із заміщеними ароматичними фрагментами у положеннях 4 і 5 гетероциклу. Такий підхід дає змогу одночасно сформувати тріазольне ядро та вбудувати ароматичні замісники, без попереднього виділення проміжних тіосемікарбазидів або додаткових стадій.

Отримані продукти автори [5] очищували стандартними методами (кристалізацією) та підтверджували їхню структуру спектроскопічними методами ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ІЧ), що засвідчило формування очікуваної 1,2,4-тріазол-3-тіонової системи із заданими арильними та бензотіазолільними фрагментами. Загальна стратегія синтезу авторами [5] демонструє універсальність і відтворюваність, а також можливість варіювання замісників для отримання різноманітних дизаміщених тріазолтіонів.

Аналіз літературних джерел [6-10] свідчить, що переважна більшість авторів застосовує класичні синтетичні підходи до одержання 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що обґрунтовує вибір аналогічної стратегії синтезу 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів у межах даної дисертаційної роботи.

У роботі [6] розроблено та оптимізовано синтетичний підхід до одержання похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять у структурі додатковий 1,3,4-тіадіазольний фрагмент. Синтез ґрунтується на використанні тіосемікарбазиду як ключового вихідного реагенту, який у реакції з карбон дисульфідом у середовищі диметилформаміду (ДМФА) утворює проміжний тіонний інтермедіат. Подальші стадії включають нуклеофільні перетворення та внутрішньомолекулярну лужну циклізацію, що приводить до формування 1,2,4-тріазольного ядра з тіонною функцією. Отриманий 1,2,4-тріазол-3-тіон піддавали подальшій функціоналізації шляхом S-алкілювання галогеналканами у спиртовому середовищі за наявності луку, що дозволило одержати серію S-алкілпохідних. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, елементного аналізу та



ВЕРХ, що засвідчило ефективність і відтворюваність обраної синтетичної методики.

У статті [7] описано синтез серії 2,4-дігідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів шляхом циклізації 1,4-дизаміщених тіосемікарбазидів. Вихідні 1,4-дизаміщені тіосемікарбазиди отримували взаємодією відповідних ароматичних гідразидів з циклогексилізотіоціанатом у етанолі при нагріванні, що давало прекурсори з функціональною групою C=S. Далі ці тіосемікарбазиди піддавали лужній циклізації (рефлюкс у 2*n* NaOH/етанол) протягом приблизно 2 годин, що приводило до формування 1,2,4-тріазол-3-тіонових циклів із різними ароматичними замісниками у положенні C<sup>5</sup> тріазольного ядра.

Отримані сполуки були очищені кристалізацією та охарактеризовані набірним комплексом фізико-хімічних методів: ІЧ-спектроскопією, яка підтверджувала характерні коливання C=S і NH; <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопією, що забезпечувала встановлення тріазольної структури; мас-спектрометрією для перевірки молекулярних іонів; та елементним аналізом для встановлення складу. У спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР спостерігалися сигнали NH при ядрі 1,2,4-тріазолу на характерних значеннях коливань протонів, що підтверджувало утворення тіонової форми тріазолу як домінуючої таутомерної форми у синтезованих молекулах.

Подальший розвиток досліджень у цій галузі представлено в роботі [8], де наведено дані щодо синтезу та біологічної активності 5-заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів. Також автори [8] показали, що варіація замісників у положенні 5 суттєво впливає на рівень біологічної активності, підтверджуючи важливість тонкого структурного налаштування молекул.

Методологічні аспекти органічного синтезу сполук, що містять 5-меркапто-1,2,4-тріазольний фрагмент, детально розглянуто в роботі [9]. Автор пропонує тактичні підходи до побудови складних гетероциклічних систем, зокрема похідних піримідин-2,4-діону, що мають потенціал для подальшого фармакологічного вивчення. При цьому автор керується



класичною методикою синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіонів, шляхом циклізації тіосемікарбазидів.

Завершує огляд в даному підрозділі робота [10], в якій описано синтез нових 1,2,4-тріазол-3-тіонів та тіоефірів із піридилпіразольним фрагментом і оцінено їх фунгіцидну активність. Отримані результати свідчать, що 1,2,4-тріазольні тіонові системи залишаються перспективними не лише для медичних, але й для агрохімічних застосувань. При цьому варто відзначити, що сполуки в роботі [10] були отримані класичним методом циклізації тіосемікарбазидів.

Таким чином, проаналізовані літературні дані свідчать, що 1,2,4-тріазол-3(5)-тіони є універсальними синтетичними блоками, які дозволяють цілеспрямовано варіювати структуру та властивості молекул, формуючи основу для подальших досліджень біологічно активних речовин, зокрема за наявності тіогрупи, що відзначається високою реакційною здатністю.

## 1.2 Концепція створення 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних з нітрильною функцією та їх подальша модифікація

Нітрильна функціональна група ( $-C\equiv N$ ) посідає важливе місце у сучасному органічному синтезі та створенні оригінальних лікарських засобів, оскільки є універсальним функціональним фрагментом. Успішне застосування в медичній практиці підкреслюють такі препарати як: Ремдесивір, Віддагліптин, а також на основі 1,2,4-тріазолу: Летрозол, Анастрозол.

Нітрили в хімії похідних 1,2,4-тріазолу виконують дві ключові функції: перша полягає у ролі цільових інтермедіатів, що фіксують потрібну довжину/природу вуглецевого ланцюга та електроноакцепторний центр  $-C\equiv N$ , і друга роль в якості субстратів для подальшої хімічної модифікації (в якості прикладу можна навести гідроліз до кислот; перехід у ацетімідати;



подальше утворення солей, тощо), що дозволяє керовано розширювати серію похідних.

Найбільш системно цей підхід реалізовано в дисертаційній роботі [11], де в завданнях дослідження прямо зазначено необхідність розробити методики отримання 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (рис. 1.4), а також вивчити перебіг їх кислотного та лужного гідролізу

Важливо, що нітрильна група не є випадковою ознакою структури оскільки вона винесена як окремий синтетичний елемент, який в подальших синтетичних перетвореннях трансформується у інші функціональні класи для розробки високоефективних та малотоксичних сполук, а також з метою розширення хімічної бібліотеки похідних 1,2,4-тріазолів. Автори [11] зазначили, що в їх роботі вперше підібрано умови кислотного та лужного гідролізу зазначених нітрилів з одержанням відповідних кислот.

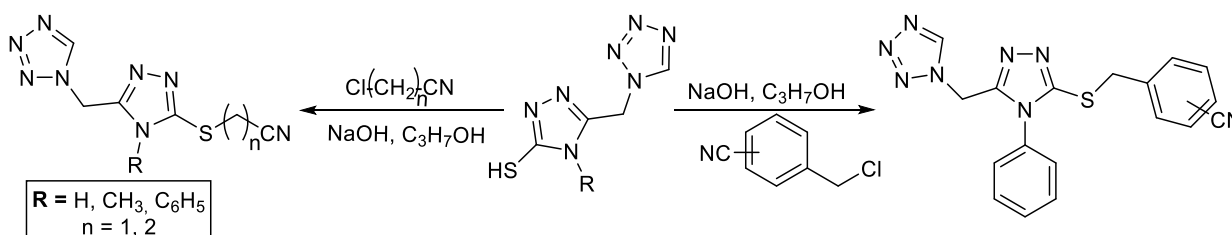


Рисунок 1.4 – Метод отримання 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів

Окремо у автора [11] заплановано й реалізовано синтез іміноестерів (рис. 1.5) та солей на основі нітрильних похідних (для біологічного скринінгу), що показує наступний, більш «тонкий» рівень функціоналізації: нітрил використовується як платформа для одержання сполук зі специфічним електронним розподілом та реакційною здатністю

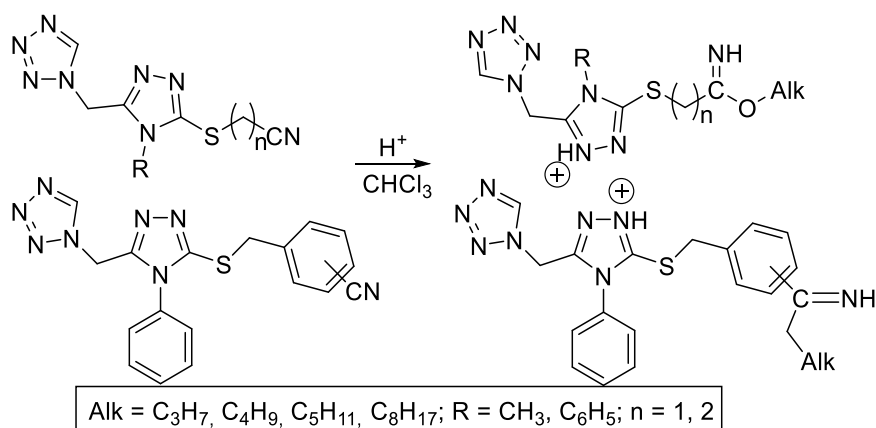


Рисунок 1.5 – Метод отримання алкіл-2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів

Детально проаналізувавши роботу [11] варто відзначити наступне: нітрильні інтермедіати доцільно закладати в план синтетичних перетворень 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

Наступною проаналізованою роботою було джерело [12]. Воно викликає наукову зацікавленість тим, що задає логіку синтезу сполук, в основі якої ядро 1,2,4-тріазолу розглядається як основний синтон при побудові високоефективних АФІ та методологічно обґрунтовує послідовну роботу з функціональними групами та інтермедіатами, включно з такими синтетично перспективними групами, як нітрильна (рис 1.6).

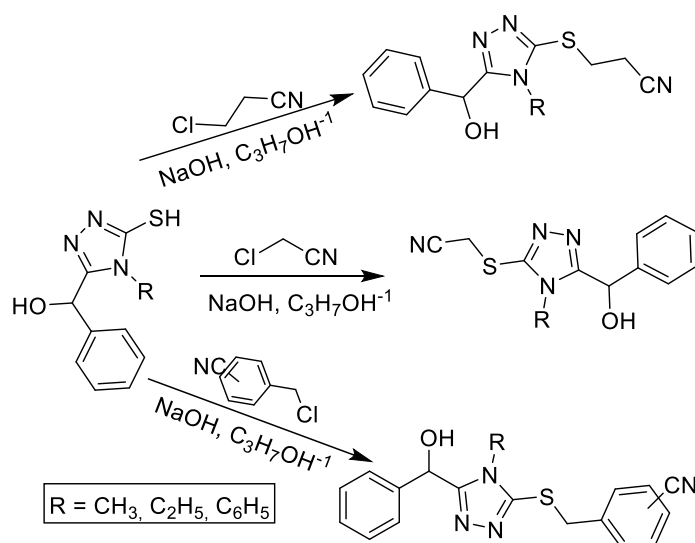


Рисунок 1.6 – Огляд схеми синтезу нітрилів 3-(5-(гідрокси(феніл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)алкіл(алкілароматичних) кислот

З точки зору вивчення умов отримання цільових нітрилів роботу [12] зручно використовувати як зразковий матеріал. Нітрильні інтермедіати вписуються в інтегрований підхід як інструмент швидкого розширення серій завдяки високій перетворюваності  $-C\equiv N$  у низку функціональних похідних.

Варто відзначити, що в роботі [12] також розглянуті реакції подальшої структурної модифікації сполук з нітрильною функціональною групою, зокрема 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (рис. 1.7) [12].

Солі Піннера (рис. 1.7) автори [12] одержували шляхом пропускання сухого хлороводню через спиртові розчини відповідних 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл- та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів за умов безперервного охолодження реакційної системи до температури близько  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ , що забезпечувало ефективне протонування нітрильної групи та стабілізацію утворених іміноестерних солей.

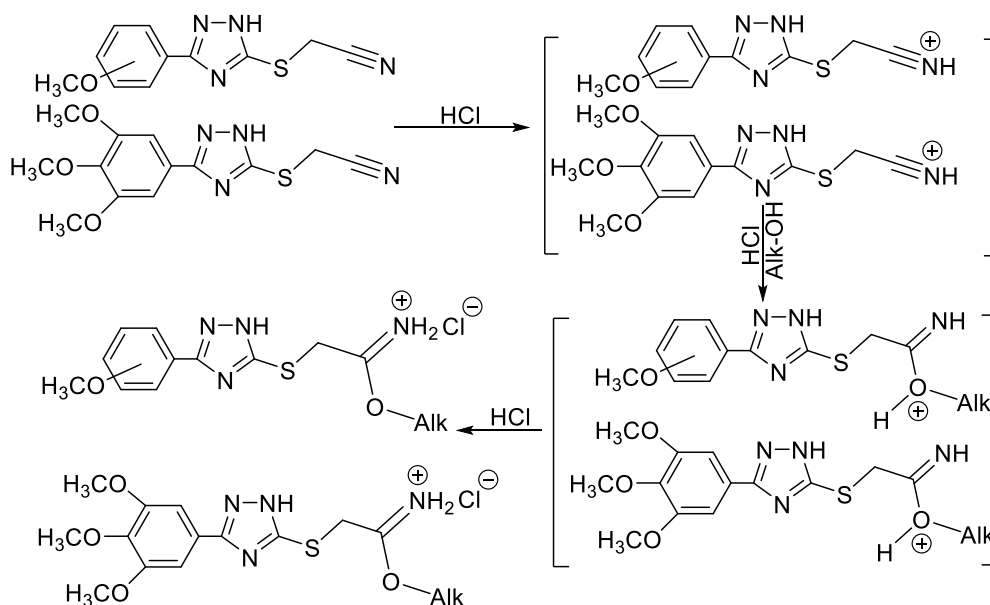


Рисунок 1.7 – Огляд схеми отримання 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів [12]

Наступною опрацьованою науковою працею стала дисертаційна робота [13]. Дослідження підкреслює, що похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіюацетонітрилів



розглядаються як перспективний клас сполук завдяки поєднанню триазольного ядра, тіоалкільного фрагмента та нітрильної групи, що зумовлює специфічний електронний розподіл і впливає на фізико-хімічні та біологічні властивості. У літературі наведено дані щодо фармакологічної активності 5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетонітрилів, однак автори [13] роблять акцент на вивчення сполук з диметоксифенільними замісниками у положенні 5 1,2,4-триазольного циклу.

Отримання 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацето-, пропано-, бутано- та бензонітрилів у відомих підходах [11, 12] ґрунтується на реакціях S-алкілювання відповідних 1,2,4-триазол-3-тіонів галогенонітрилами в лужно-спиртовому середовищі. Такий синтетичний маршрут обрав автор [13] (рис. 1.8).

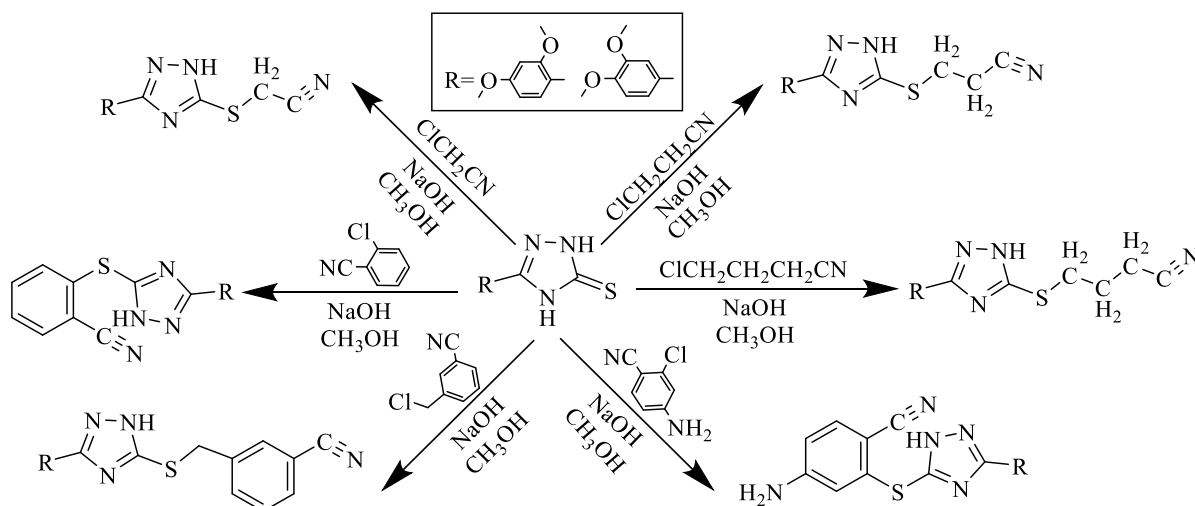


Рисунок 1.8 – Огляд синтетичного шляху отримання 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів.

За наведеними даними [13] 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацето-, пропано-, бутано- та бензонітрили є кристалічними речовинами з обмеженою розчинністю у воді та доброю розчинністю в органічних розчинниках, розчинах кислот і лугів. Їх будову та індивідуальність, як правило, підтверджують комплексом фізико-хімічних і хроматографічних методів.

Резюмуючи автора [13] нітрильні похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіоалкільного ряду з диметоксифенільними замісниками залишаються актуальним і малодослідженим об'єктом, що обґрунтовує доцільність подальшого вивчення подібних структур.

Стаття [14] присвячена синтезу похідних 1,2,4-тріазольного ряду (а саме 5-фенетильних 3-тіо-похідних), і може слугувати фоном створення нових функціоналізованих 3-тіо-4,5-R-1,2,4-тріазолів.

Саме «нітрильний акцент» у межах цієї публікації (за доступною бібліографічною інформацією) не є домінуючим, але автори [14] надають синтетичні маршрути отримання 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (рис. 1.9).

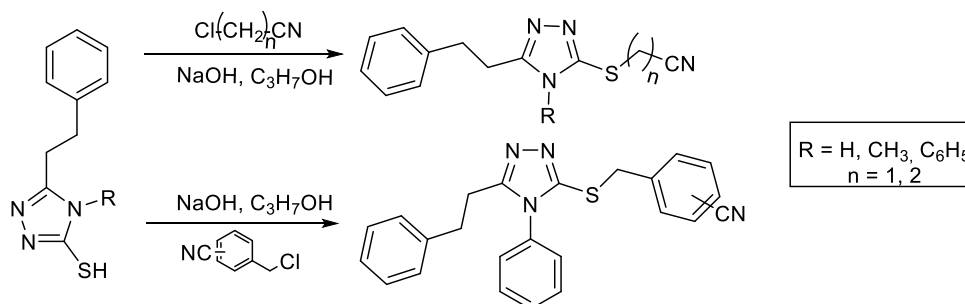


Рисунок 1.9 – Запропонована авторами [14] схема синтезу 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів

Доцільно відзначити, що автори [14] також наполягають на актуальності подальшої структурної модифікації нітрильної функції, зокрема зосереджуючись на синтезі алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}}етан(пропан, бенз)]імідатів.

Зазначений процес реалізується в авторів [14] послідовним двоетапним механізмом. На початковій стадії відбувається формування імінхлоридних інтермедіатів, що відповідають похідним 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}}]етанових кислот. Утворені проміжні сполуки характеризуються низькою стабільністю, у зв'язку з чим їх вилучали з реакційного середовища без подальшого накопичення. Подальший перебіг реакції передбачає

нуклеофільне заміщення атома Хлору алкоксигрупою спирту з утворенням відповідних алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан- (пропан-, бенз-)]імідатів, що відображається в деталізованій синтетичній схемі на рис. 1.10. Також автори [14] зазначають, що синтезовані сполуки є кристалічними речовинами, розчинними в органічних розчинниках та погано розчинними у воді. Для аналізу відповідні іміноестери були перекристалізовані з етанолу.

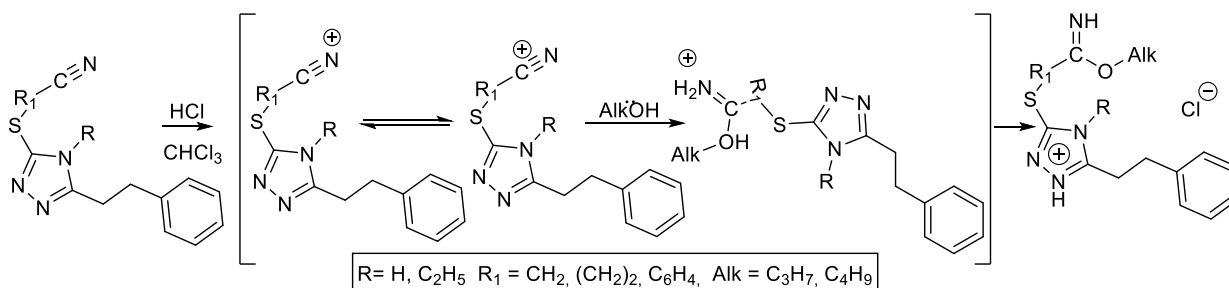


Рисунок 1.10 – Запропонована авторами [14] схема синтезу алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан- (пропан-, бенз-)]імідатів

В оглядовій статті [15] нітрильна функція систематично розглядається в контексті послідовних трансформацій азотовмісних гетероциклів, де вона виступає стабільною та технологічно зручною платформою для багатостадійного синтезу. Підкреслено, що нітрили характеризуються високою термічною стійкістю та сумісністю з контрольованими кислотними й нуклеофільними умовами, що є критично важливим при роботі з гетероциклічними системами, чутливими до жорстких реагентів.

У випадку 1,2,4-тріазольних систем нітрильна група може бути введена після побудови ядра шляхом S-алкілування відповідних тріазол-3-тіонів галогенонітрилами, з подальшим збереженням  $-C\equiv N$ -фрагмента для наступних перетворень. Такий підхід дозволяє розширити хімічний простір похідних 1,2,4-тріазолу без порушення цілісності гетероциклу.

У статті [15] також наголошується, що нітрильна функція є зручною для реалізації контрольованих кислотно-каталізованих трансформацій, зокрема перетворення нітрilів у іміноестери та імідазольні похідні. Ці процеси розглядаються як приклад послідовних реакцій, у яких збереження



функціональної цілісності нітрильної групи на попередніх етапах є визначальним для успішного перебігу синтезу.

Таким чином, у контексті синтезу похідних 1,2,4-тріазолу нітрильна група виступає не лише як інертний замісник, але й як стратегічний синтетичний вузол, що забезпечує можливість подальших функціональних модифікацій. Узагальнені в роботі [15]. підходи підтверджують доцільність використання нітрилів у багатостадійних синтетичних схемах 1,2,4-тріазольного ряду та обґрунтовують їх застосування для створення нових функціонально заміщених гетероциклічних систем.

Підсумовуючи аналіз розглянутих літературних джерел [11-15], можна констатувати, що нітрильна функція може займати одне з центральних місць в синтетичних підходах до похідних 1,2,4-тріазолу. В проаналізованих роботах [11-15] нітрили розглядаються як універсальні та технологічно зручні інтермедіати, які поєднують хімічну стабільність з високим потенціалом до подальших цілеспрямованих перетворень.

Літературні дані свідчать про доцільність формування рядів 4,5-заміщених-1,2,4-тріазол-3-тіо-нітрилів з різною довжиною та природою вуглецевого ланцюга (ацето-, пропано-, бензонітрили), що створює основу для подальшої керованої структурної варіації.

Показано, що нітрильні інтермедіати ефективно залучаються до наступних функціональних трансформацій, зокрема кислотного та лужного гідролізу з утворенням відповідних карбонових кислот, а також до реакцій, спрямованих на синтез похідних вищого структурного рівня - іміноестерів, імідадів та солей. Така послідовність перетворень формує логічно завершену "нітрильну синтетичну магістраль", у межах якої нітрильна група виступає не лише як кінцевий функціональний фрагмент, але й як стратегічний вузол для подальшої хімічної модифікації.

Таким чином, узагальнений аналіз літератури обґрунтовує вибір нітрилів як ключових інтермедіатів у тріазольному напрямі та підтверджує



методологічну доцільність використання багатостадійних схем синтезу з їх участю для реалізації власної синтетичної стратегії в дисертаційній роботі.

### 1.3 Концепція створення 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних з карбоксильною функцією та їх подальша модифікація

У сучасній хімії азотовмісних гетероциклів значну увагу приділяють похідним 1,2,4-тріазолу, зокрема сполукам, що містять тіоалкільний місток та карбоксильну функцію. До таких систем належать 2-((5-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні, пропанові та бензойні кислоти, які розглядаються як перспективні об'єкти як з точки зору синтетичної хімії, так і з позицій подальшої функціональної модифікації.

Загальноприйнятим підходом до одержання зазначених сполук є використання 1,2,4-тріазол-3-тіонів або відповідних тіольних таутомерів як ключових вихідних субстратів. Їх реакційна здатність зумовлена наявністю нуклеофільного атома Сульфуру, що дозволяє реалізовувати реакції S-алкілювання з галогеновмісними похідними карбонових кислот. Такий підхід забезпечує одночасне введення тіоетерного фрагмента та карбоксильної групи в одну молекулу, формуючи тріазол-тіокарбонові кислоти різної будови.

Варіація природи галогеналкільного компонента дозволяє цілеспрямовано одержувати ацетатні, пропанові або бензойні похідні, що відрізняються довжиною та жорсткістю вуглецевого ланцюга, а також просторовою організацією молекули. Такі структурні зміни істотно впливають на фізико-хімічні характеристики сполук, зокрема кислотність, ліпофільність та здатність до утворення солей. У більшості випадків отримані кислоти є кристалічними речовинами з обмеженою розчинністю у воді, що зумовлює інтерес до їх подальшої солеутворювальної модифікації.

Карбоксильна функція в структурі тріазол-тіокарбонових кислот відкриває широкі можливості для подальших перетворень. Зокрема, ці сполуки легко вступають у кислотно-лужні реакції з утворенням неорганічних



або органічних солей, а також можуть бути використані як попередники для синтезу іміноестерів, амідів чи інших функціонально заміщених похідних. Таким чином, зазначені кислоти виступають не лише як кінцеві продукти синтезу, але й як універсальні синтетичні інтермедіати.

Узагальнюючи, можна зазначити, що 2-((5-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні, пропанові та бензойні кислоти займають важливе місце в хімії похідних 1,2,4-тріазолу. Поєднання в їх структурі тріазольного ядра, тіоестерного фрагмента та карбоксильної групи забезпечує високу синтетичну гнучкість і створює підґрунтя для подальшого цілеспрямованого модифікування в межах розробки нових функціонально активних гетероциклічних систем.

Так в опублікованих матеріалах конференції [16] детально описано багатостадійний підхід до отримання ряду амідів 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти, де «вузловою» сполукою виступає 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Автор [16] розпочинає синтетичні перетворення з піридин-2-карбонової кислоти, яку естерифікують етанолом; далі проводять гідразиноліз естеру до відповідного гідразиду після чого переводять його в тіосечовинний (карботіоамідний) інтермедіат взаємодією з фенілізотіоціанатом, і виконують лужну циклізацію з формуванням тріазольного ядра та тіольної функції. Наступним кроком є S-алкілування тіольної групи з утворенням етилового естеру 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти, який уже застосовують як субстрат у реакції амінолізу: взаємодія естеру з надлишком первинних або вторинних амінів у абсолютному етанолі при 70-90 °C протягом 5-8 годин дає цільові ацетаміди. Як нуклеофіли для амінолізу наведено, зокрема, анілін, морфолін, піперидин, бензиламін, етаноламін, 4-метоксианілін, 2-амінотіазол тощо. Ідентифікацію та контроль індивідуальності автор підтверджує елементним аналізом, <sup>1</sup>H ЯМР та хромато-мас-спектрометрією [16].

Тези виступу на науковій конференції [17] присвячені цілеспрямованому отриманню ((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-



тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, пропанових, бензойних) кислот як функціоналізованих S-похідних тріазолу. Методологічно така синтетична лінія зазвичай базується на використанні 1,2,4-тріазол-3-тіонів як нуклеофільних субстратів для S-алкілювання (введення «містка» до карбоксильної функції), а також на подальших перетвореннях (очищення, встановлення фізико-хімічних констант, підтвердження будови спектральними/аналітичними методами). Важливо, що робота розміщена у матеріалах фахової інтернет-конференції [17] де узагальнюються попередні дослідження автора.

В попередніх дослідженнях [18] автором було представлено системний підхід до синтезу та подальших перетворень 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот, які розглядаються авторами як ключові функціоналізовані похідні тріазольного ряду. Основна увага зосереджена на отриманні саме карбонових кислот, що поєднують у своїй структурі 1,2,4-тріазольне ядро, тіоетерний місток та карбоксильну функцію, забезпечуючи високу синтетичну гнучкість. Це проілюстровано на рис. 1.11.

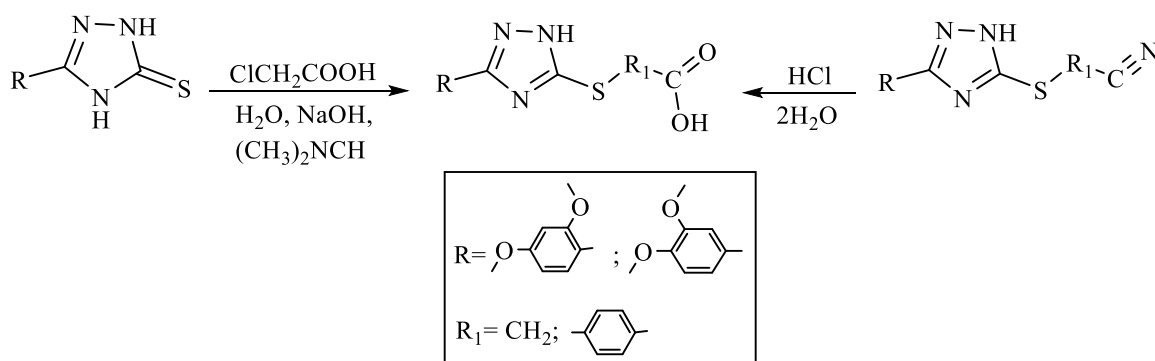


Рисунок 1.11 – Синтетичний шлях отримання автором [18] 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот

Синтез зазначених кислот реалізовано шляхом S-алкілювання відповідних 5-диметоксифеніл-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів монохлорацетатною кислотою в лужному середовищі. Такий підхід є методологічно доцільним,



оскільки дозволяє одночасно сформувати тіоетерний зв'язок і ввести карбоксильну групу без порушення цілісності триазольного циклу. Отримані кислоти виділяються як індивідуальні кристалічні сполуки та підтверджуються комплексом фізико-хімічних методів, що свідчить про відтворюваність і надійність запропонованої синтетичної схеми.

На ряду з методологією алкілування 5-диметоксифеніл-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів автор [18] також використовує синтетичний шлях отримання відповідних кислот гідролізом похідних з нітрильною функцією. Це наводить на думку, що огляд наукових робіт орієнтованих на отримання сполук з нітрильною групою, описаних в підрозділі 1.2 може стати в нагоді при підборі методів синтезу 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних кислот запланованих в дисертаційній роботі.

Також важливою особливістю дослідження [18] є розгляд синтезованих 2-((5-диметоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних (пропанових, бензойних) кислот не як кінцевих продуктів, а як універсальних синтетичних інтермедіатів. Автори [18] показують, що наявність карбоксильної функції відкриває широкі можливості для подальших перетворень, зокрема естерифікації, що дозволяє отримувати відповідні естери з модифікованими фізико-хімічними властивостями. Такий підхід підтверджує доцільність використання кислот як центральної ланки багатостадійних синтетичних маршрутів у триазольному напрямі.

Таким чином, робота [18] демонструє, що 2-((5-диметоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні (пропанові, бензойні) кислоти є стратегічно важливими сполуками, які поєднують стабільність гетероциклічного ядра з високою реакційною здатністю карбоксильної групи. Отримані результати підтверджують доцільність використання таких кислот як платформи для



подальшого синтезу естерів амідів, солей та інших функціонально заміщених похідних, що має суттєве значення для розвитку хімії похідних 1,2,4-тріазолу.

Автори [19] водночас демонструють класичну послідовність побудови 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів через стадію ацилтіосемікарбазидного (гідразинокарботіоамідного) інтермедіату з подальшим замиканням тріазольного циклу та подальшу структурну модифікацію отриманих структур шляхом додавання в структуру молекули карбоксильної функції.

В роботі [19] описано практичне продовження синтетичної лінії: нагрівання отриманих тіолів з 2-хлоретановою кислотою в пропан-2-олі за наявності еквівалентної кількості луку дає 2-((4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанові кислоти. Очищення синтезованих структур автори запропонували використовувати шляхом перекристалізації з пропан-2-олу; будову вони підтверджують елементним аналізом, ВЕРХ-МС, <sup>1</sup>H ЯМР, індивідуальність методами ВЕРХ та ТШХ [19].

У матеріалах конференції [20] автори демонструють одержання кислот та естерів, похідних 1,2,4-тріазолу, що отримані на основі 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів як вихідних реагентів. Синтез кислот реалізують через S-алкілювання: нагрівання вихідного тріазол-тіолу з еквівалентною кількістю 2-хлоретанової кислоти. Умови подані авторами [20] як нагрівання реакційної суміші, а сама суміш включає базовий розчинник та еквімолярне співвідношення 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів з лужним компонентом [20]. Така схема логічно формує «тіоетерний місток» і одночасно вводить карбоксильну функцію, створюючи плацдарм для подальших перетворень (солеутворення, естерифікація, амідкування) вже на рівні продуктів із СООН-групою.

Для одержання естерних похідних у дослідженнях [20] застосовували два основні синтетичні підходи. Перший ґрунтувався на кислотнокаталізованій естерифікації попередньо синтезованих карбонових кислот відповідними нижчими аліфатичними спиртами в присутності каталітичної

кількості концентрованої сульфатної кислоти. Другий підхід передбачав пряме S-алкілювання вихідних тіольних похідних 1,2,4-тріазолу естерами 2-хлоретанової кислоти в спиртовому середовищі за наявності еквімолекулярної кількості неорганічної основи. Отримані естерні сполуки ідентифікували із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, зокрема інфрачервоної спектроскопії та вискоефективної рідинної хроматографії.

Робота дослідників [21] присвячена синтезу похідних амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксо-піролідин-3-іл)-5-тіоксо-1*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетатної кислоти (рис. 1.12).

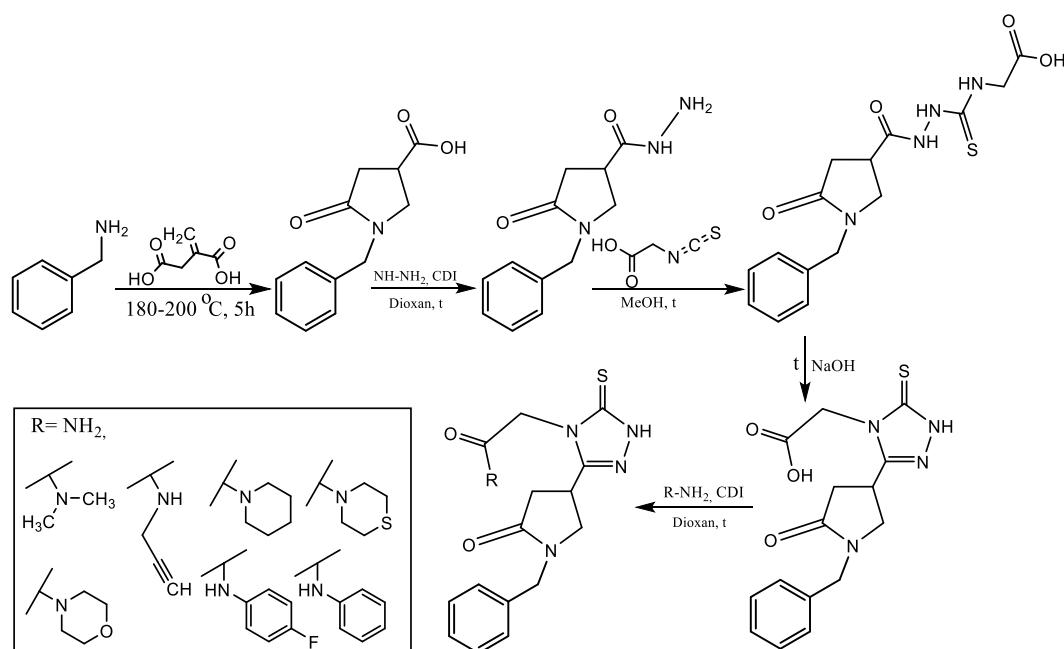


Рисунок 1.12 – Запропонована авторами [21] схема отримання 2-[3-(1-бензил-5-оксо-піролідин-3-іл)-5-тіоксо-1*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетатної кислоти та відповідних амідів

Цікавою відмінністю в цій роботі, від розглянутих попередніх [16-20] є те, що кислотний залишок вводився не в 3 положення ядра 1,2,4-тріазольного циклу а був інтегрований при циклізації в  $N^4$  атом, оскільки для формування ядра використовувалась 2-ізоціанатоацетатна кислота.

Кінцевою стадією в дослідженні [21] стало амідкування: цільові амідів отримували шляхом взаємодії вихідної кислоти з відповідними амінами. В

роботі [21] додатково згадано використання CDI як активатора в середовищі діоксану при  $\sim 80\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\sim 5$  год, що є типовою практикою для переведення карбоксильної групи в реакційноздатний проміжний інтермедіат і подальшого утворення відповідного аміду. Підтвердження структури автори реалізовували шляхом використання  $^1\text{H}$  ЯМР.

Запропонований авторами [21] синтетичний підхід відкриває новий погляд на отримання структур на основі 1,2,4-тріазолу

У роботі [22] запропоновано контрольовану синтетичну стратегію функціоналізації 1H-1,2,4-тріазольного ядра, у межах якої важливу роль відіграють естери як стабільні проміжні сполуки, здатні до подальших керованих трансформацій, на відміну від підходів продемонстрованих в попередніх роботах [16-21]. Автори демонструють, що використання естерних похідних є доцільним етапом для подальшого отримання відповідних карбонових кислот, які виступають ключовими функціональними вузлами у побудові складніших молекулярних систем (рис. 1.13).

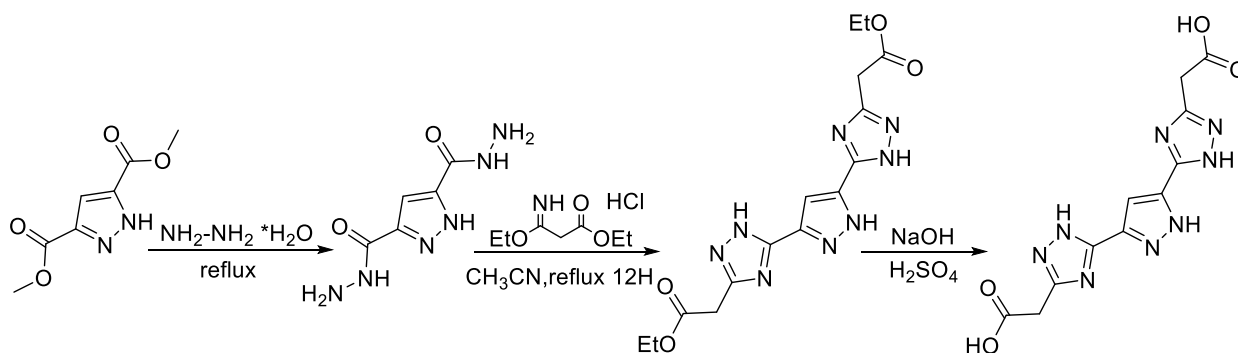


Рисунок 1.13 – Схема отримання авторами [22] 2,2'-((1H-піразол-3,5-диіл)біс(1H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))діацетатної кислоти

У процесі синтезу нітрованих тріазольних структур естерні групи застосовуються як захищена форма карбоксильної функції, що дозволяє уникнути побічних реакцій на ранніх стадіях багатоступеневого синтезу. Після завершення циклізаційних перетворень автори здійснюють гідроліз естерів з утворенням відповідних карбонових кислот. Такий підхід забезпечує



точний контроль над моментом введення кислотної функції в молекулу та підвищує відтворюваність синтезу.

Перетворення естерів у кислоти реалізується шляхом керованого гідролізу, що не призводить до деградації чутливих нітро- та азольних фрагментів. Отримані кислоти характеризуються підвищеною полярністю та здатністю до міжмолекулярних взаємодій, що суттєво впливає на кристалічну організацію та подальші хімічні перетворення. Автори підкреслюють, що саме стадія гідролізу естерів є визначальною для формування кінцевих властивостей синтезованих сполук.

Важливо зазначити, що отримані карбонові кислоти в роботі [22] розглядаються не лише як кінцеві продукти, а як синтетично значущі інтермедіати, придатні для подальшої функціоналізації. Наявність кислотної групи створює можливості для утворення солей, амідів або інших похідних, а також істотно впливає на фізико-хімічні характеристики системи в цілому.

Узагальнюючи, слід зазначити, що дослідження [22] демонструє методологічну доцільність використання естерів як проміжних форм у синтезі функціоналізованих похідних 1,2,4-тріазолу, де подальший гідроліз до кислот є ключовим етапом, що визначає синтетичний потенціал отриманих сполук а сама кислота подібна за своєю структурою до запланованих в дисертаційній роботі  $2,2'-(((5\text{-гідрокси-}1,3\text{-фенілен)})\text{біс}(4\text{-R-}4\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}5,3\text{-диділ}))\text{біс}(\text{сульфандиділ}))\text{діацетатних}$  кислот, що є цінним матеріалом для власних синтетичних досліджень.

Оглядова стаття у авторів [23] систематизує сучасні підходи до синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та окремо дає практично цінні фрагменти щодо нітрильної та карбоксильної гілки в S-похідних. Зокрема, наведено альтернативний маршрут одержання 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетонітрилів (через взаємодію відповідних амінів із перїодатом Десса-Мартіна (DMP) у 1,2-дихлоретані за кімнатної температури [23], що може стати підґрунтям до подальшої карбоксильної функціоналізації.



Далі авторами [23] підтверджується подальша логіка синтетичних перетворень, де розглянуто, що етанові(пропанові або бензойні кислоти) цього ряду можуть бути отримані кислотним або лужним гідролізом відповідних (ацето-, пропано-, бензо-)нітрилів, при цьому кислотний гідроліз за літературними даними забезпечує вищі виходи, а амід може виникати як проміжний продукт (і зникати після перекристалізації) [23]. Також наводиться і прямий шлях отримання тіоацетатних кислот: взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіонів з кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі (рис. 1.14) [23].

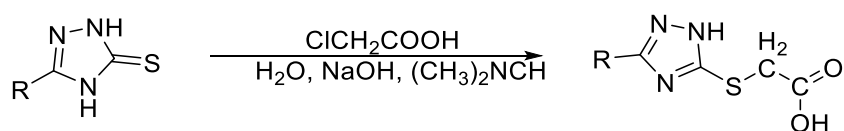


Рисунок 1.14 – Описаний авторами [23] синтетичний маршрут 1,2,4-тріазол-3-ілтіо ацетатних кислот

У розглянутому джерелі [23] повідомляється про одержання ряду солей похідних 1,2,4-тріазол-3-ілтіокарбонових кислот (рис. 1.15), що відрізняються природою катіона. Зокрема, синтезовано лужні солі з катіонами калію та натрію, а також сіль перехідного металу – купрум(II) 1,2,4-тріазол-3-ілтіоетаноат. Окрім цього, одержано солі з органічними катіонами, представлені аліфатичними амонієвими похідними (метиламонієвими, діетиламонієвими та бутиламонієвими солями). Отриманий набір солей демонструє можливість цілеспрямованої варіації іонного складу похідних 1,2,4-тріазолу, що створює підґрунтя для подальших досліджень їх фізико-хімічних та функціональних властивостей.

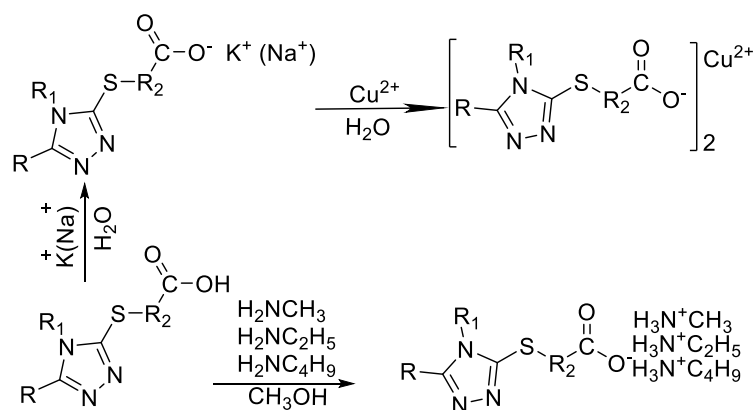


Рисунок 1.15 – Синтетична схема отримання солей 1,2,4-тріазол-3-ілтію кислот описана авторами [23]

Ряд розглянутих отриманих солей 1,2,4-тріазол-3-ілтію кислот підкреслює нескладність та відтворюваність методик. Це є цінним джерелом для подальшого отримання в дисертаційній роботі солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетатних кислот.

#### 1.4 Біологічний профіль 1,2,4-тріазол-3-тіопохідних.

Серед широкого кола азотовмісних гетероциклічних систем похідні 1,2,4-тріазолу привертають особливу увагу дослідників завдяки поєднанню структурної гнучкості та здатності проявляти різноспрямовану біологічну активність. Тріазольне ядро, яке містить декілька атомів нітрогену, створює сприятливі умови для взаємодії з біологічно важливими мішенями, включаючи ферментні системи, рецепторні комплекси та металозалежні активні центри, що визначає фармакологічний потенціал таких сполук.

Досвід наукової школи 1,2,4-тріазолів науковців Запорізького державного медико-фармацевтичного університету [24-26] показує, що похідні 1,2,4-тріазолу здатні виявляти широкий спектр біологічних ефектів - від протимікробної та протигрибкової дії до антиоксидантної, протизапальної, антигіпоксичної й нейротропної активності. Водночас встановлено, що



біологічні властивості цих сполук істотно залежать від характеру замісників у тріазольному циклі, ступеня функціоналізації молекули та її фізико-хімічних параметрів, зокрема ліпофільності, кислотно-основних характеристик і здатності до солеутворення.

Особливий інтерес становлять похідні 1,2,4-тріазолу, які містять тіофункціональні групи, карбоксильні залишки, амідні або естерні фрагменти, оскільки введення таких структурних елементів не лише розширює можливості хімічної модифікації, але й суттєво впливає на характер біологічної дії. У цьому зв'язку узагальнення й систематизація наявних даних щодо біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу є важливим підґрунтям для обґрунтування подальших досліджень і цілеспрямованого пошуку перспективних біологічно активних сполук.

Сучасні дослідження [27-50] свідчать про стабільно високий інтерес до похідних 1,2,4-тріазолу як перспективного класу протигрибкових агентів, що зумовлено поєднанням фармакофорних властивостей тріазольного ядра та широкими можливостями його структурної модифікації. Значна частина робіт присвячена дизайну та синтезу нових тріазольних похідних із подальшою оцінкою їх біологічної активності та аналізом взаємозв'язку «структура – активність».

В дослідженнях продемонстровано, що введення до молекули 1,2,4-тріазолу карбоксамідних, оксимних, Шиффових, сульфонамідних, тіоефірних та гібридних фрагментів (зокрема кумаринових, флавоноїдних, бензімідазольних або фталідних) суттєво підвищує протигрибкову активність щодо різних фітопатогенних і клінічно значущих грибів. Всі сучасні дослідження поєднують експериментальні біотести з молекулярним докінгом, QSAR-аналізом і молекулярною динамікою, що дозволяє обґрунтувати механізми взаємодії тріазольних похідних з ферментними мішенями, зокрема ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою або іншими ключовими білками ергостеролового біосинтезу.



Загалом наведені дослідження [27-50] підтверджують, що 1,2,4-тріазольне ядро є універсальною структурною платформою для створення нових протигрибкових агентів. Поєднання синтетичних підходів, біологічного скринінгу та комп'ютерного моделювання дозволяє не лише розширити бібліотеку біологічно активних сполук, але й сформувати науково обґрунтовані напрями подальшого цілеспрямованого пошуку ефективних і безпечних похідних 1,2,4-тріазолу.

Окрім підтвердженої, яскраво вираженої протигрибкової дії [27-50] аналіз сучасних публікацій свідчить, що похідні 1,2,4-тріазолу залишаються одним із найбільш інтенсивно досліджуваних класів гетероциклічних сполук з антимікробною активністю. Критичні огляди підтверджують, що поєднання тріазольного ядра з іншими фармакофорними фрагментами (ароматичними, гетероциклічними, тіо-, амідними або іміно-групами) суттєво розширює спектр та інтенсивність біологічної дії, а також дозволяє цілеспрямовано модулювати SAR-профіль сполук [51, 53].

Експериментальні дослідження зосереджені переважно на синтезі нових заміщених 1,2,4-тріазолів і їх гібридів, які проявляють антибактеріальну та протигрибкову активність щодо широкого кола патогенів. Зокрема, показано, що похідні основ Шиффа та тріазол-тіоли часто демонструють підвищену активність, що пов'язують із наявністю донорно-акцепторних центрів і здатністю до утворення водневих зв'язків з біологічними мішенями [54, 60, 68].

Варто відзначити роботи, у яких 1,2,4-тріазольні фрагменти інтегровані в більш складні гібридні системи, зокрема з індолами, піримідинами, оксадіазолами або хіназолінонами. Такі структури часто поєднують виражену антимікробну активність із покращеними фізико-хімічними властивостями, що підтверджується як *in vitro* тестами, так і *in silico* докінговими дослідженнями [55, 59, 64].

Окремий напрям становлять комплекси 1,2,4-тріазольних лігандів з іонами металів, для яких продемонстровано посилення антимікробної дії



порівняно з вільними лігандами, що пояснюється зміною ліпофільності та механізмів взаємодії з клітинними мембранами [63, 65].

Загалом наведені дослідження підтверджують, що 1,2,4-тріазольний фрагмент є універсальною структурною платформою для створення нових антимікробних агентів. Поєднання синтетичних підходів, біологічної оцінки та комп'ютерного моделювання формує науково обґрунтовану основу для подальшого цілеспрямованого дизайну біологічно активних похідних цього класу.

Літературні дані свідчать, що похідні 1,2,4-тріазолу є важливим класом гетероциклічних сполук з вираженим антиоксидантним потенціалом, який часто поєднується з протизапальною, антимікробною, нейропротекторною або протипухлинною дією. Узагальнювальні огляди та експериментальні дослідження підтверджують, що антиоксидантна активність значною мірою залежить від природи замісників, наявності тіо-, іміно-, гідразонних, амідних та фрагментів основ Шиффа, а також від здатності сполук до координації з іонами металів [72, 98].

Роботи [71-100] заклали підґрунтя для розуміння ролі функціональних груп у формуванні антиоксидантної дії 1,2,4-тріазолів. Також показали значення електронодонорних замісників і меркаптогруп роботи [72, 88]. Окремі дослідження розширили цей підхід шляхом синтезу іліденгідразидів, гідразонів та гібридних систем, у яких поєднання тріазольного ядра з пірозольними, тіазольними або кумариновими фрагментами приводило до підвищення антиоксидантної активності [71, 78].

Окремо слід відзначити роботи, присвячені металокомплексам 1,2,4-тріазольних лігандів, де комплексоутворення з іонами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  або  $\text{Ag}^+$  часто супроводжується посиленням антиоксидантних властивостей порівняно з вільними лігандами, що пов'язують зі зміною електронної структури та редокс-характеристик системи [75, 80, 90].

Важливим напрямом сучасних досліджень є поєднання експериментальних антиоксидантних тестів із молекулярним докінгом і



теоретичними розрахунками, що дозволяє обґрунтувати механізми дії на рівні взаємодії з ферментами, вільними радикалами або сигнальними шляхами. Зокрема, показано перспективність 1,2,4-тріазольних похідних як нейропротекторів і регуляторів антиоксидантної відповіді клітин [74, 77].

Узагальнюючи, наведені роботи підтверджують, що 1,2,4-тріазольне ядро є ефективною платформою для створення антиоксидантно активних сполук, а варіація замісників і типів функціональних груп дозволяє цілеспрямовано модулювати рівень і спектр біологічної дії. Це обґрунтовує подальший пошук та синтез нових похідних 1,2,4-тріазолу з прогнозованими антиоксидантними властивостями.

У роботах [13, 101-105], присвячених біологічній дії похідних 1,2,4-тріазолу, показано, що сполуки цього ряду можуть проявляти виражену антигіпоксичну активність, тісно пов'язану з їх структурними особливостями. Зокрема автори [101] встановили, що S-похідні заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять додаткові тріазольні та піридинові фрагменти, здатні підвищувати резистентність організму до гіпоксії, що обґрунтовує перспективність цього класу сполук як потенційних антигіпоксантів. Аналогічно, у більш ранніх дослідженнях показано, що алкілтіо-похідні 1,2,4-тріазолів проявляють антигіпоксичний ефект, рівень якого корелює з адсорбційними та фізико-хімічними властивостями молекул [103]. Узагальнюючі літературні дані підтверджують, що цілеспрямована модифікація тріазольного ядра є ефективним підходом до створення нових сполук з антигіпоксичною дією автори [102], тоді як сучасні «зелені» синтетичні стратегії відкривають додаткові можливості для розширення бібліотеки біологічно активних N-гетероциклів [105].

Також підкреслюють науково-цікавий біологічний профіль похідних 1,2,4-тріазолу роботи присвячені вивченню нейропротективної дії [106-115], антипроліферативної [116-125] та протиракової [126-140] активностей, гепатопротективної [141-145] та протизапальної [146-155] активностей.



## РЕЗЮМЕ

На підготовчому етапі дисертаційного дослідження присвяченого дослідженню 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їх заміщених проведено систематичний аналіз літератури (переважно за останні п'ять років), присвяченої синтезу та біологічній активності похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що у фармацевтичній практиці зберігається стійка тенденція до створення нових лікарських засобів на основі 1,2,4-тріазолу, що поєднує синтетичну доступність, структурну варіативність і широкий спектр фармакологічних ефектів.

Опрацювання наукових літературних джерел показало, що основним і найбільш відтворюваним шляхом одержання 1,2,4-тріазол-3-тіонів залишається лужна внутрішньомолекулярна циклізація тіосемікарбазидних інтермедіатів. Цей підхід є універсальним, толерантним до введення різних ароматичних або гетероароматичних замісників та придатним для цілеспрямованої модифікації у положенні 4 та 5 ядра 1,2,4-тріазола. Поряд із класичними методиками описані сучасні варіанти синтезу (*one-pot*, використання іонних рідин, поєднання синтезу з *in silico* прогнозуванням і біоскринінгом), що відповідає актуальним трендам медичної хімії.

Окремо систематизовано підходи до введення нітрильної функції у 1,2,4-тріазол-3-тіопохідні. Нітрильна група розглядається як стратегічний синтетичний вузол: вона забезпечує електроноакцепторний центр і водночас виступає універсальною платформою для подальших трансформацій. Показано доцільність формування серій ацето-, пропано- та бензонітрилів і їх керованого перетворення у карбонові кислоти, іміноестери (солі Пінера), імідади та солі, що формує логічну «нітрильну магістраль» багатостадійного синтезу.

У межах «карбоксильної гілки» узагальнено, що 2-((5-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні, пропанові та бензойні кислоти найчастіше одержують *S*-алкілюванням 1,2,4-тріазол-3-тіонів галогенопохідними карбонових кислот, а також гідролізом відповідних нітрилів. Наявність карбоксильної функції



забезпечує подальшу синтетичну гнучкість (солеутворення, естерифікація, амідкування), що дозволяє оптимізувати фізико-хімічні властивості та розширювати бібліотеку похідних.

Аналіз біологічного профілю підтвердив універсальність 1,2,4-тріазольного ядра як фармакофорної платформи. Значна кількість сучасних робіт присвячена протигрибковій та антимікробній активності, де підвищення ефекту часто пов'язують із введенням карбоксамідних, оксимних, іліденгідразидних, сульфонамідних і тіоефірних фрагментів та використанням докінгу та QSAR для обґрунтування SAR. Також підтверджено антиоксидантний потенціал тріазольних похідних, зокрема за наявності меркаптогруп і здатності до комплексоутворення з іонами металів. Окремим напрямом залишаються антигіпоксична, нейропротективна та антипроліферативна активності, що підкреслює перспективність подальшого цілеспрямованого дизайну нових структур.

Таким чином, узагальнені літературні дані обґрунтовують вибір 1,2,4-тріазол-3(5)-тіонів як ключових синтетичних платформ, а нітрильної та карбоксильної функцій як раціональних напрямів функціоналізації для керованого розширення рядів сполук і подальшого експериментального та біологічного вивчення в межах дисертаційної роботи.



0470526784401962

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛІВ, ЇХ ЗАМІЩЕНИХ ЗА S-ФУНКЦІЄЮ. ВСТАНОВЛЕННЯ ФІЗИКО- ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ

Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як міцний фундамент для побудови вискоєфективних та малотоксичних БАР та АФІ [24-155], що описано в розділі I даної дисертаційної роботи.

Враховуючи безсумнівну перспективу 1,2,4-тріазолів як потенційних АФІ було реалізовано дослідження структур, що включають в свій склад одразу два ядра 1,2,4-тріазолу отриманих рядом синтетичних перетворень з 5-гідроксиізофталевої кислоти.

Проведений аналіз літературних джерел [1-155], а також накопичений досвід вивчення біологічної активності на базі 3-тіо-1,2,4-тріазолів [11-14] підтвердив переконання, що сполуки, побудовані на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів, становлять перспективну платформу для пошуку нових БАР та АФІ [156]. Наявність у цих сполуках сірковмісних функціональних груп, особливо в двовалентному стані, дає базове уявлення про їх потенційну антиоксидантну та цитопротекторну дію [11, 13]. Крім того на означений напрямок біологічної дії впливає наявність електронодонорних центрів у структурі сполук, що додатково дає підстави очікувати виражених антиоксидантних властивостей. Варто додати, що оксидативний стрес тісно пов'язаний із розвитком запальних процесів, тому речовини з антиоксидантною активністю часто поєднують її з протизапальною дією [13].

Дана робота присвячена пошуку антиоксидантних та антигіпоксантичних агентів, але подальше дослідження впливу 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів на запальні реакції організму може відкрити їх потенціал у терапії таких патологій, як артрит, запальні захворювання кишечника та бронхіальна астма.



Окрему увагу заслуговує хемопреventивний потенціал цих сполук, що має місце за результатами комп'ютерного прогнозування перспективних АФІ даного ряду. Так, частина антиоксидантів здатна гальмувати розвиток злоякісних процесів, впливаючи на проліферацію, апоптоз та метастазування пухлинних клітин. Дослідження таких властивостей може визначити доцільність застосування сполук як допоміжних засобів у профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань [130-133].

Завдяки структурній гнучкості та наявності активних функціональних груп синтезовані сполуки можуть виступати потенційними кандидатами для створення систем цілеспрямованої доставки лікарських засобів. Вивчення їх здатності інкапсулювати та транспортувати біоактивні речовини до певних біологічних мішеней може сприяти підвищенню ефективності терапії та зниженню побічних ефектів [72, 88].

Узагальнюючи викладене, а також спираючись на результати комп'ютерного прогнозу потенційних видів біологічної активності, дослідження антиоксидантних та антигіпоксичних властивостей 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів є доцільним з огляду на можливість розкриття їхнього терапевтичного потенціалу в різних напрямках фармакотерапії.

## 2.1 Синтез 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів

На першому етапі нашої роботи було здійснено синтез зазначених сполук. Як вихідну речовину використано 5-гідроксиізопфталеву кислоту, на основі якої отримано 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли (сполуки 2.7-2.9, рис. 2.1). На першій стадії синтезу 5-гідроксиізопфталева кислота (2.1) була етерифікована метанолом у присутності каталізатора – кислоти сульфатної (концентрованої), внаслідок чого утворився повний метиловий естер (сполука 2.2, рис. 1).



Далі цей естер 2.2 під дією гідразин гідрату в спиртовому середовищі перетворювали на відповідний гідразид 5-гідроксиізопталевої кислоти (сполука 2.3, рис. 2.1). Наступним етапом була взаємодія гідразиду 2.3 з метил-, етил- або фенілізотіоціанатами в кислому середовищі, у результаті чого отримано відповідні 2,2'-((5-гідроксиізопталоїл))біс(N-R-гідразино-1-карботіоаміди) (сполуки 2.4-2.6, рис. 2.1).

Заключною стадією синтезу стала циклізація сполук 2.4-2.6 під дією двонормального водного розчину натрій гідроксиду. Після фільтрації та сушіння отримано цільові 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли (сполуки 2.7-2.9, рис. 2.1).

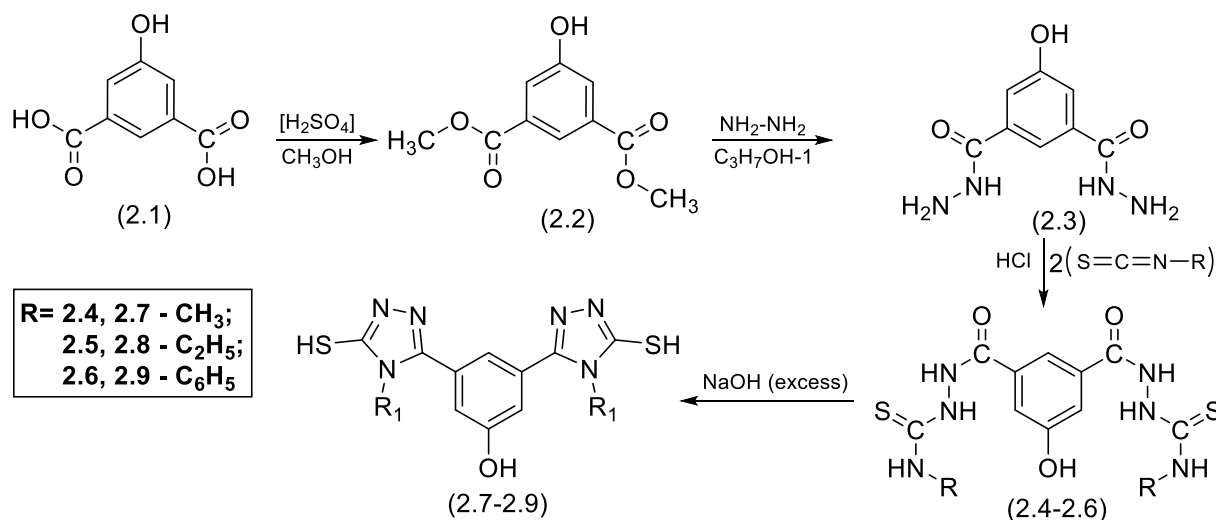


Рисунок 2.1. – Схема синтезу 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів (2.7-2.9)

Отримані сполуки 2.7, 2.8 – білі кристалічні речовини, розчинні в лужних та полярних розчинниках, погано розчинні в органічних, неполярних розчинниках. Для очищення сполуки були перекристалізовані з суміші етанова кислота-вода у співвідношенні 1:2.

Отримана сполука 2.9 – сіра кристалічна речовина, розчинна в лужних та полярних розчинниках, мало розчинна в спиртах, діетиловому етері та

хлороформі, неполярних розчинниках. Для очищення сполука була перекристалізована з суміші етанова кислота-вода у співвідношенні 1:2.

Для синтезованих сполук було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.2), отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.3,) [157, 158] та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри (дод. А, табл. А.4, рис. 2.3), індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Аналіз спектральних характеристик методом ВЕРХ-МС свідчить про індивідуальність сполук, що можна продемонструвати прикладом зображення хромато-маспекту сполуки 2.7 (рис. 2.2) Варто відзначити, що на мас детекторі сполук 2,7-2.9 (рис. 2.2) відзначались відношенням  $m/z^+$  (+1 а.о.м.), що підтверджує молекулярну масу досліджуваних речовин.

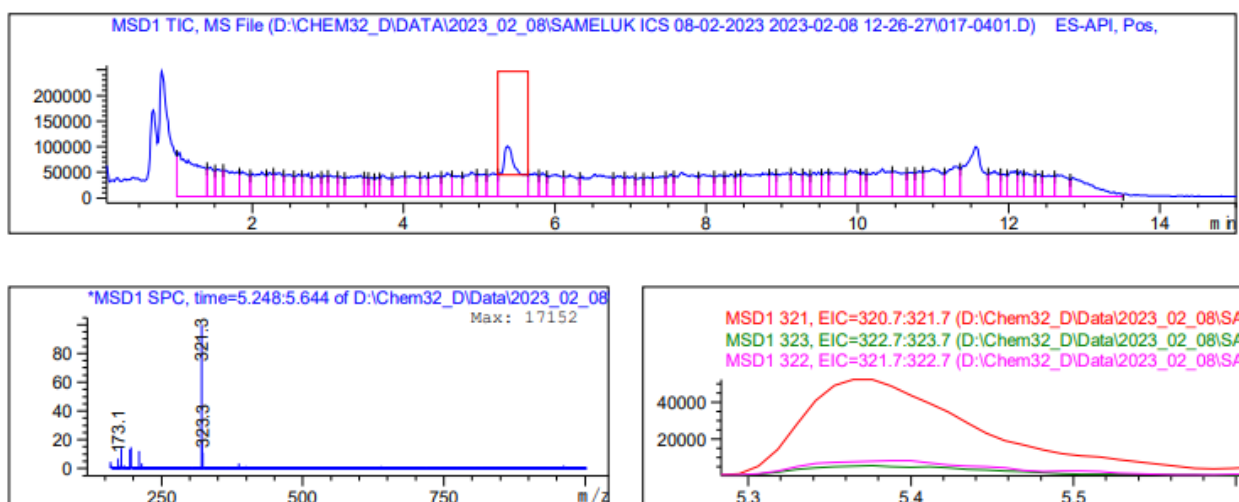


Рисунок 2.2. – Спектр ВЕРХ-МС 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7)

$^1\text{H}$  ЯМР спектри 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів характеризуються наявністю сигналів протонів SH-груп в діапазоні 13.07-13.12 м.ч., що свідчить про циклізацію карботіоамідів 2.4-2.6. Наявність гідроксигрупи (залишку 5-гідроксиізопталевої кислоти) характеризують синглетні сигнали сполук при при 9.38-9.47 м.ч., сигнали ароматичних протонів відображаються при 6.12-7.60 м.ч. Сигнал протонів метиленової групи наявний при 4.15 м.ч (для сполуки 2.8), що підтверджує наявність в ній



фрагменту етилу в 4 положенні ядра тріазольного цикла. Сигнали  $\text{CH}_3$  груп ідентифікувались при 1.33-3.66 м.ч. В якості прикладу на рис. 2.3 продемонстровано інтерпретацію  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра сполуки 2.7 – 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

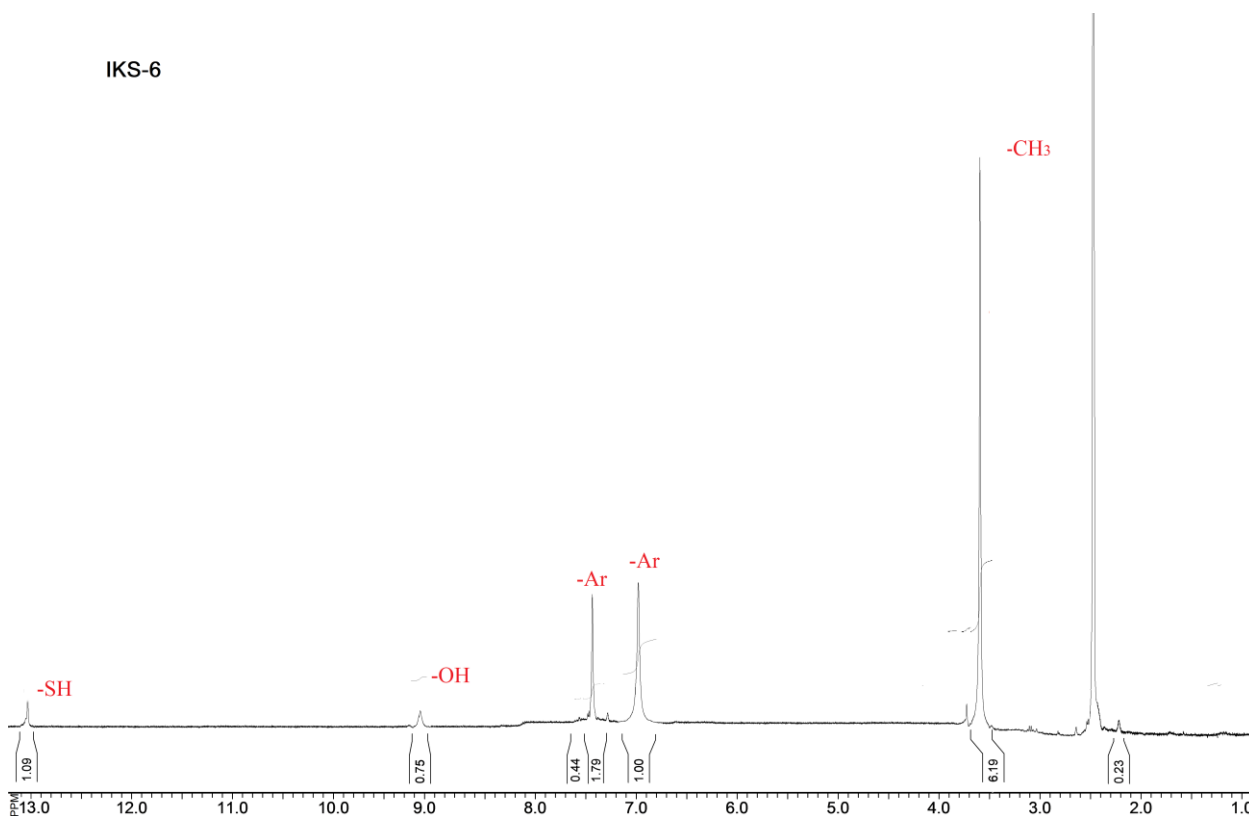


Рисунок 2.3. –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7)

2.2 Синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацето(пропано)нітрилів. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів

У сучасній медичній практиці використовують широкий спектр лікарських засобів, серед яких особливе місце посідають похідні 1,2,4-тріазолу з нітрильною групою. Цей клас сполук привертає увагу дослідників завдяки поєднанню високої хімічної стабільності, біологічної активності та можливості подальшої структурної модифікації. Добре відомими



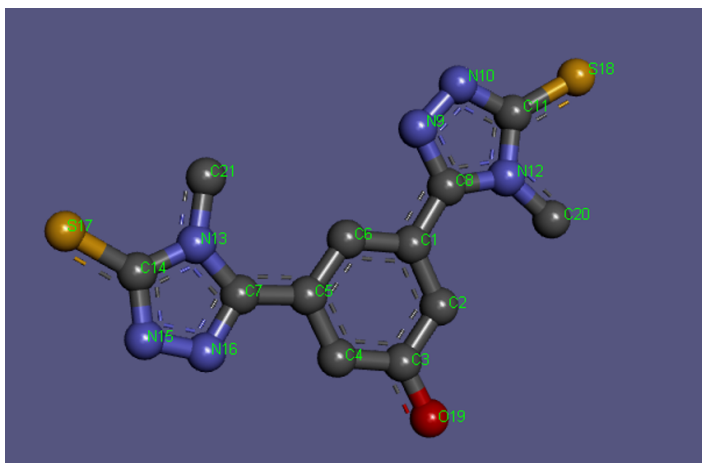
представниками даного ряду є летрозол і анастрозол – ефективні інгібітори ароматази, що застосовуються в лікуванні гормонозалежних форм раку молочної залози [11, 13]. Їх фармакологічна дія значною мірою зумовлена наявністю нітрильних груп у структурі молекули. Саме ці функціональні фрагменти забезпечують специфічну реакційну здатність і здатність до утворення стабільних зв'язків з біологічними мішенями, що робить такі сполуки перспективними для подальших досліджень.

Нітрильні групи в органічному синтезі відіграють важливу роль як структурні елементи та як реакційні центри, що можуть бути легко перетворені на інші функціональні групи (амідну, карбоксильну, в тому числі іонізовану, тощо). Завдяки цьому відкриваються широкі можливості для цілеспрямованої хімічної модифікації, спрямованої на створення нових речовин із покращеними фармакологічними властивостями, підвищеною біодоступністю або зниженою токсичністю. Таким чином, дослідження похідних 1,2,4-тріазолу, які містять нітрильні фрагменти, є одним із найперспективніших напрямів сучасної фармацевтичної хімії.

З огляду на це, у рамках дисертаційної роботи було здійснено синтез ряду нітрилів ацетатних та пропанових кислот, що є похідними 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів (2.7-2.9). В рамках даної роботи цікавим аспектом було дослідити за який із нуклеофільних центрів буде відбуватися електрофільна атака, отже в даному процесі може взяти участь як сульфогрупа, так і гідроксильний замісник. Проведення комп'ютерного розрахунку електронної густини атомів, що входять до структури молекул тіонів свідчить про те, що найбільший електронегативний заряд між перелічених груп матиме атом Сульфуру, як показано на прикладі 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (Рис. 2.4 сполука 2.7). Крім того атом Сульфуру є набагато більшим за розмірами порівняно до Оксигену. Таким чином припускаємо, що процеси за участі електрофільних атакуючих часток будуть проходити саме за атомом Сульфуру.



047052678440962



C <sup>(1)</sup>	0.0508341	N <sup>(12)</sup>	0.314875
C <sup>(2)</sup>	-0.33083	N <sup>(13)</sup>	0.318069
C <sup>(3)</sup>	0.258403	C <sup>(14)</sup>	0.163342
C <sup>(4)</sup>	-0.233958	N <sup>(15)</sup>	0.35114
C <sup>(5)</sup>	0.0531326	N <sup>(16)</sup>	-0.373901
C <sup>(6)</sup>	-0.244268	<b>S<sup>(17)</sup></b>	<b>-0.651139</b>
C <sup>(7)</sup>	0.157026	<b>S<sup>(18)</sup></b>	<b>-0.648241</b>
C <sup>(8)</sup>	0.150332	O <sup>(19)</sup>	-0.246812
N <sup>(9)</sup>	-0.366034	C <sup>(20)</sup>	-0.214752
N <sup>(10)</sup>	0.359745	C <sup>(21)</sup>	-0.161106
C <sup>(11)</sup>	0.164097		

Рисунок 2.4 – Розрахунок електронної густини атомів 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (сполука 2.7).

Зазначені сполуки (2.10-2.12 та 2.13-2.15 рис. 2.4) були отримані шляхом алкілювання вихідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів (2.7-2.9), синтез яких описано у попередніх роботах [156]. Саму реакцію проводили в безводному метанольному середовищі, що дозволяло мінімізувати побічні процеси та забезпечити стабільність проміжних продуктів. Як алкілюючі агенти використовували  $\alpha$ -хлорацетонітрил або  $\alpha$ -хлорпропанонітрил у дволярних кількостях по відношенню до кількостей вихідних сполук 2.7-2.9. С початку в присутності дволярних кількостей натрій гідроксиду нагрівали вихідні дитіони 2.7-2.9 (до 60–65 °C), після розчинення додавали відповідні галогеноалканонітрили, отриманий розчин нагрівали до нейтрального середовища, внаслідок чого утворювався осад натрій галогеніду, який відфільтровували «на гарячу», після охолодження осади цільових нітрилів ацетатних і пропанових кислот (рис. 2.5, сполуки 2.10-2.12 та 2.13-2.15) відфільтровували та ретельно промивали ефіром для видалення домішок і залишків реагентів.

Під час вивчення умов синтезу випробувано альтернативний підхід, який передбачав проведення реакції без використання розчинів лужних металів. Замість них застосовували дволярну кількість безводного натрій ацетату, який додавали наприкінці процесу алкілювання, та який виступав в

якості нейтралізатора кислоти хлоридної, що утворювалась. Дана методика була застосована з огляду на можливість лужного гідролізу нітрильної групи.

Однак порівняння двох синтетичних підходів показали, що присутність натрій гідроксиду у реакційній суміші не призводить до гідролізу нітрильної групи та значно підвищує вихід цільових продуктів – у середньому більш ніж на 20%. Це може бути пов'язано з підвищенням нуклеофільності тіольних груп у лужному середовищі, що сприяє швидшому перебігу реакції алкілування. Саме тому метод, що передбачав застосування лужного середовища визначено як оптимальний для подальшого одержання нітрилів ацетатних і пропанових кислот. Його ефективність та відтворюваність підтверджено експериментально, що дозволяє рекомендувати даний підхід для масштабнішого синтезу, що схематично зображених на рисунку 2.4 з метою проведення подальших стандартизаційних, хіміко-фармацевтичних та фармакологічних досліджень.

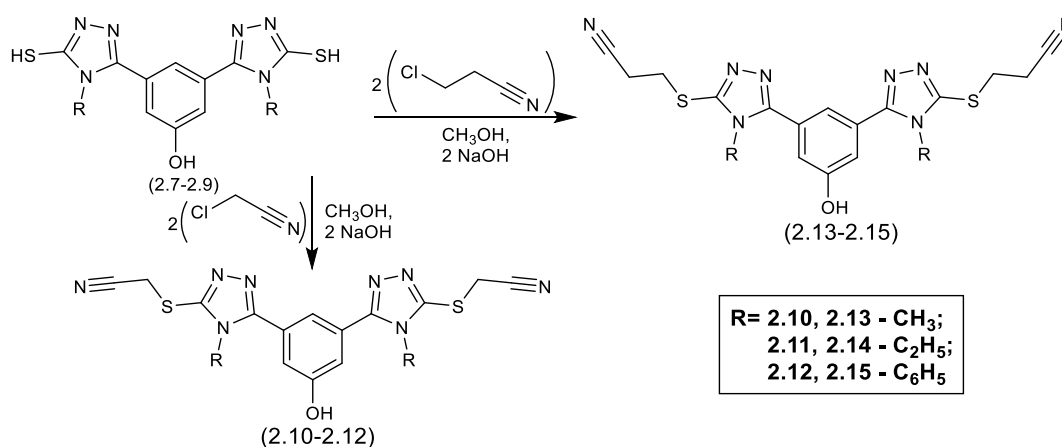


Рис. 2.5 – Отримання 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацето(пропано)нітрилів (сполуки 2.10-2.12 та 2.13-2.15)

Таким чином, проведений синтез не лише дозволив отримати нові похідні 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, але й дав змогу оптимізувати умови реакції, виявивши найефективніший варіант реалізації процесу. Отримані результати є підґрунтям для подальшого вивчення



біологічної активності цих сполук і пошуку нових лікарських субстанцій із потенційною антиоксидантною та цитопротекторною дією.

Отримані сполуки 2.10 та 2.12 являють собою сірі кристалічні речовини, тоді як сполука 2.11 має світло-коричневе забарвлення. Зазначені синтезовані зразки проявляють добру розчинність у більшості органічних розчинників і розчинах мінеральних кислот. Така поведінка свідчить про їх поліфункціональність і можливість використання в різних реакційних середовищах під час подальших хімічних перетворень або при дослідженні фізико-хімічних властивостей. Для досягнення високого ступеня чистоти та отримання стабільних і добре оформлених кристалів сполуки 2.10-2.12 були додатково очищені шляхом перекристалізації з етанолу.

Сполуки 2.13–2.15 характеризується дещо іншими фізичними властивостями. Зокрема, сполуки 2.13 та 2.14 є білими кристалічними речовинами, тоді як сполука 2.15 має сіруватий відтінок що ймовірно зумовлений особливостями замісників у структурі. Сполуки 2.13-2.15 зберігають добру розчинність у водних розчинах лугів, мінеральних кислотах і в органічних розчинниках, що відповідає властивостям сполук даного класу [11, 13]. Для очищення речовин 2.13-2.15 також застосовували перекристалізацію з етанолу.

Слід зазначити, що фізико-хімічні характеристики отриманих сполук узгоджуються з очікуваними для даного ряду похідних 1,2,4-тріазолу, що підтверджує правильність проведеного синтезу та ефективність використаних умов реакції. Очищення шляхом перекристалізації з етанолу продемонструвало високу ефективність, оскільки дозволило отримати сполуки із стабільними температурами плавлення та відтворюваними фізико-хімічними параметрами, що є важливим критерієм чистоти в подальшому спектральному та аналітичному дослідженні.

Для синтезованих сполук було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.6), отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.7,) [157, 158] та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектри (дод.



А, табл. А.8, рис. 2.7), індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Аналіз спектральних характеристик методом ВЕРХ-МС вказує на успішне алкілювання сполук 2.7-2.9 хлорацетонітрилом та хлорпропанонітрилом та в першу чергу на індивідуальність сполук, що можна продемонструвати прикладом зображення хромато-маспектру сполуки 2.14 (рис. 2.6) Також необхідно відзначити, що на мас спектрі сполук 2.10-2.15 (рис. 2.6) відзначались відношенням  $m/z^+$  (+1 а.о.м.), що підтверджує молекулярну масу досліджуваних речовин.

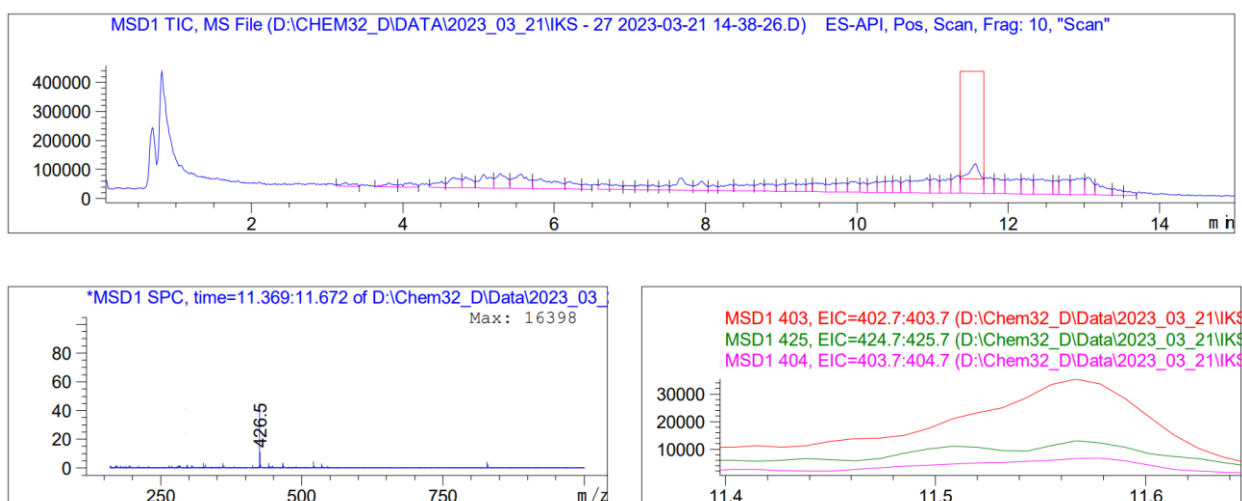


Рисунок 2.6 – Хромато-маспектр 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-метил-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))дипропано)нітрилу (сполука 2.13)

$^1\text{H}$ -ЯМР спектри сполук серії 2.10-2.12 та 2.13-2.15 підтверджують їхню структуру і узгоджуються з розрахунковими показниками. У спектрах усіх сполук чітко спостерігаються сигнали протонів гідроксильної групи в області 9.33-9.47 м.ч., що відповідає залишку 5-гідроксиізофталевої кислоти (гідроксильній групі). Отже припущення, що засноване на проведенні комп'ютерних розрахунків електронної густини молекул вихідних тіонів та напрямку проходження електрофільного заміщення є підтвердженим. Ароматичні протони проявляються у вигляді мультиплетів та дублетів у



047052678448062

діапазоні 7.20-7.60 м.ч., що характерно для симетрично заміщених фенольних систем.

Для сполук серії 2.10-2.12 характерні синглетні сигнали метиленових протонів у зоні 4.15-4.40 м.ч. та сигнали S-CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> груп у межах 1.33-3.70 м.ч., що свідчить про наявність відповідних алкільних замісників у триазольному ядрі. У спектрі сполуки 2.11 наявність квартету та триплету при 4.15 і 1.33 м.ч. відповідно підтверджує присутність етильного фрагмента в структурі.

Для сполук 2.13-2.15 спостерігаються характерні синглети N-CH<sub>3</sub> або N-CH<sub>2</sub> груп у діапазоні 3.40-4.22 м.ч., а також сигнали метиленових фрагментів CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> у межах 2.90-3.05 м.ч. У спектрах 2.14 та 2.15 чітко виражені сигнали ароматичних протонів у межах 7.20-7.60 м.ч., що характеризує з наявність фенільних замісників.

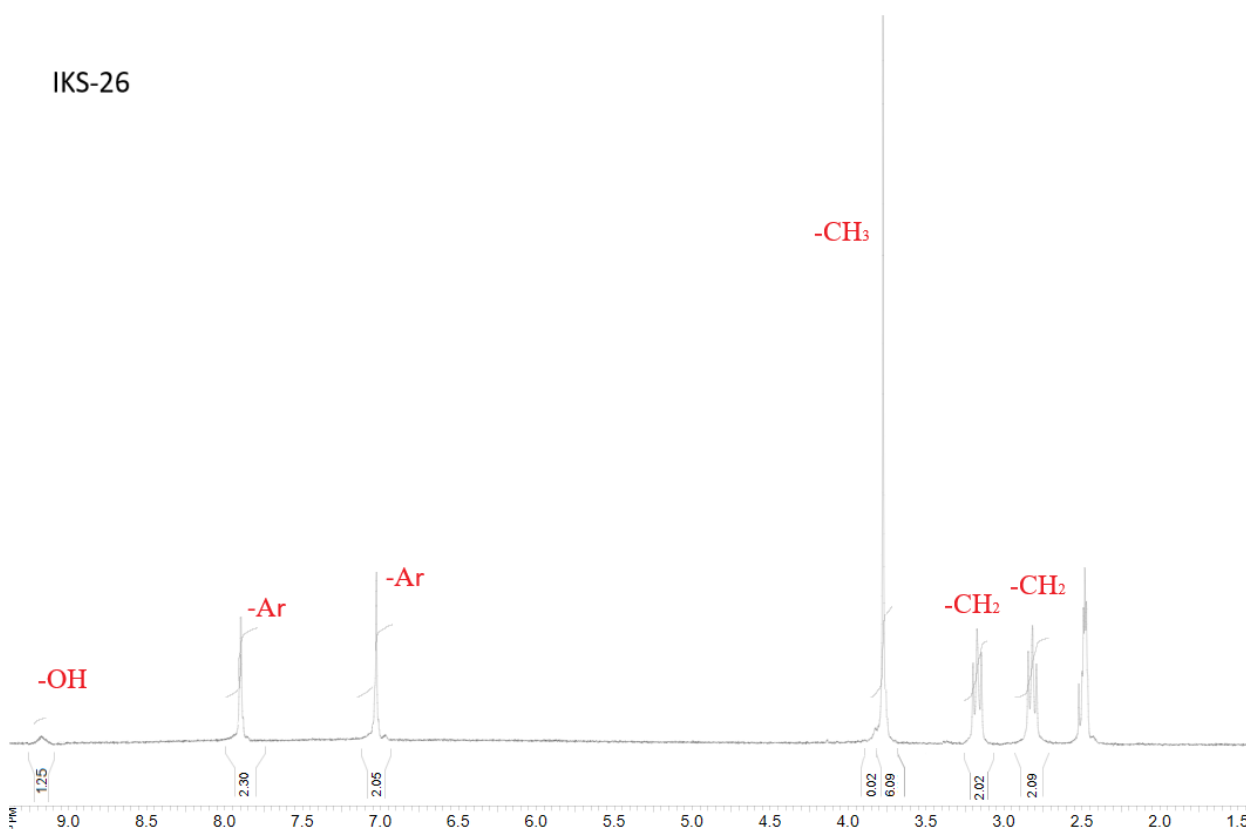


Рисунок 2.7 – <sup>1</sup>H-ЯМР спектр 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-метил-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))дипропано)нітрилу (сполука 2.13)



Сумарно, характер і положення сигналів підтверджують успішне проведення реакцій алкілування та утворення цільових сполук 2.10-2.15. Для ілюстрації параметрів  $^1\text{H}$ -ЯМР на малюнку рис. 2.6 зображено спектральні характеристики 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))дипропано)нітриліа (сполука 2.13)

2.3 Синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів

Тіоацетатні кислоти являють собою важливий клас органічних сполук, які знаходять широке застосування [11-14, 17, 18] як у лабораторній, так і у промисловій хімії. Завдяки своїм реакційним властивостям вони виступають ефективними каталізаторами та проміжними продуктами у багатьох синтетичних перетвореннях. Значну увагу ці сполуки привертають і у біохімії, де використовуються для цілеспрямованої модифікації білкових молекул, що дає змогу досліджувати структуру та функції окремих амінокислотних залишків.

У фармацевтичній галузі тіоацетатні похідні мають практичне значення як компоненти або попередники АФІ [159], зокрема серед сполук з антиоксидантною та цитопротективною дією, що при подальшому, більш глибокому вивченні можуть знайти своє застосування як оригінальні антигіпоксанти. Окрім того, вони можуть бути основою для функціоналізації полімерів, поліпшення їх хімічної стійкості та створення нових матеріалів із заданими фізико-хімічними характеристиками, що є невід'ємною частиною фармацевтичної технології.



Представники тіобензойних кислот [159, 160] становлять не менший інтерес. Вони активно використовуються як реагенти у синтезі органічних сполук, часто виконуючи роль проміжних продуктів або каталізаторів. У біологічних системах бензойні похідні можуть взаємодіяти з макромолекулами (білками, ферментами або нуклеїновими кислотами), корегуючи їх конформаційний стан і функціональну активність. Деякі представники цієї групи проявляють виражені фармакологічні властивості, а саме: антимікробну, протизапальну чи антиоксидантну дію, що робить їх перспективними для створення нових терапевтичних засобів.

Враховуючи наукову та практичну цінність цих сполук, було здійснено синтез  $3,3'$ -(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних кислот та  $2,2'$ -(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот та (сполуки 2.16-2.18 та 2.19-2.21).

Цільові кислоти (рис. 2.8, табл. А. 9) отримували шляхом взаємодії відповідних  $3,5$ -біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів (2.7-2.9) з 3-(хлорметил)бензойною кислотою або 2-хлорацетатною кислотою у середовищі диметилформаміду (ДМФА) в присутності еквімолярної кількості лугу. Після проведення реакції розчини кип'ятили до утворення кислого середовища, охолоджували, додавали воду та залишали на 24 години для повного осадження продуктів. Отримані тверді речовини відфільтровували, промивали та висушували до постійної маси.

Отримані сполуки 2.16 та 2.19 світло рожеві кристалічні речовини, сполуки 2.17 та 2.20 – білі кристалічні речовини, всі розчинні в лугах, карбонатах лужних металів та в органічних розчинниках, малорозчинні у водних розчинах. Для очищення сполуки були перекристалізовані з суміші DMF-вода у співвідношенні 3:1.

Отримані сполуки 2.18 та 2.21 – сірі кристалічні речовини, розчинні в лугах та в органічних, розчинниках, малорозчинні у водних розчинах. Для



очищення сполуки були перекристалізовані з суміші DMF-вода у співвідношенні 3:1.

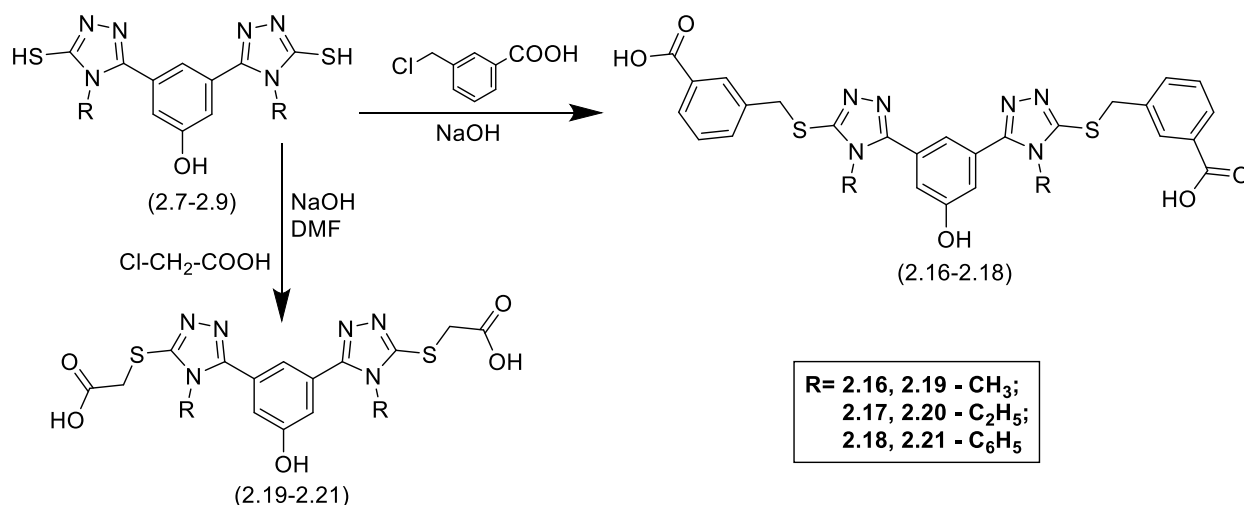


Рисунок 2.8 – Отримання 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот та 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (сполуки 2.16-2.18 та 2.19-2.21)

Для синтезованих сполук було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.10), отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.11) [157, 158] та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектри (дод. А, табл. А.8, рис. 2.10), індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Спектральні параметри ВЕРХ-МС підтверджують успішне алкілювання сполук 2.7-2.9 кислотою 3-(хлорметил)бензойною або 2-хлорацетатною. Також доведена індивідуальність сполук, що можна продемонструвати прикладом зображення хромато-маспектру сполуки 2.16 (рис. 2.9) Також необхідно відзначити, що на мас спектрах сполук 2.16-2.21 відзначались відношенням  $m/z^+$  (+1 а.о.м.), що підтверджує молекулярну масу досліджуваних речовин.



0470526784484962

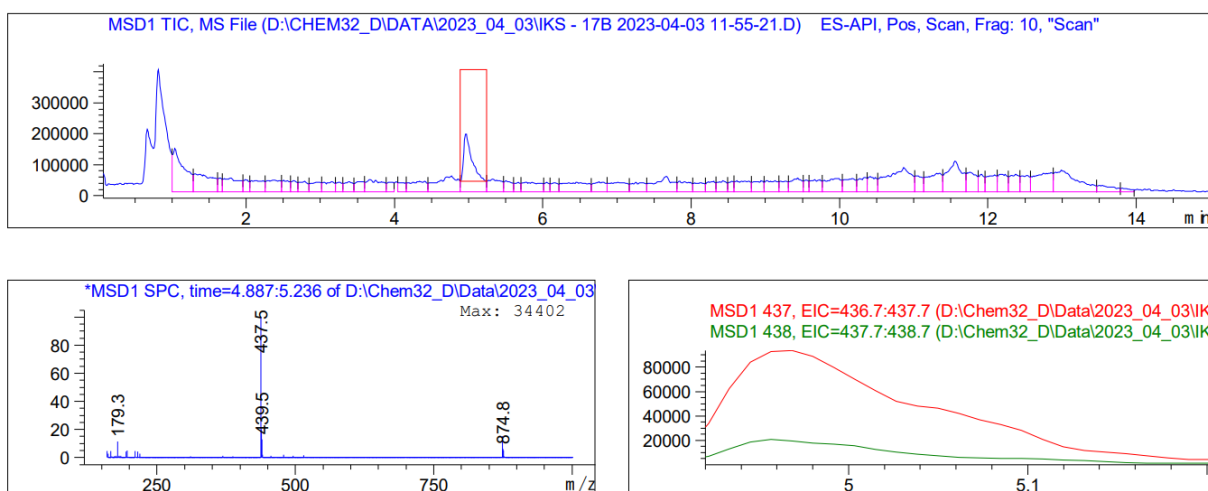


Рисунок 2.9 – Спектр ВЕРХ-МС 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-метил-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатної кислоти (сполука 2.19)

$^1\text{H}$  ЯМР спектри сполук серій 2.16-2.21 (дод. А, табл. А.12) підтверджують їхню будову та свідчать про успішне одержання цільових продуктів. У спектрах синтезованих кислот чітко спостерігаються сигнали протонів гідроксильних та карбоксильних груп у діапазоні  $\delta$  9.40-12.88 м.ч. Синглети в більш слабкому полі (поблизу  $\delta$  12.7-12.9 м.ч.) відповідають протонам карбоксильних груп, тоді як сигнали в області  $\delta$  9.4-9.5 м.ч. належать фенольним гідроксигрупам. Наявність цих сигналів підтверджує збереження функціональних груп після проведених реакцій та правильність попередніх прогнозів та розрахунків щодо утворення структур із фенольною та карбоксильною функціональністю.

Сигнали ароматичних протонів розташовані в області  $\delta$  7.10-8.10 м.ч. і представлені синглетами, дублетами та мультиплетами залежно від типу заміщення в бензольному кільці. Їхній характер відображає симетрію ароматичного ядра та наявність залишку 5-гідроксиізофталевої кислоти, що бере участь у побудові центрального фрагмента молекули.

Для всіх сполук характерні сигнали метиленових груп ( $-\text{CH}_2-$ ) у діапазоні  $\delta$  4.19-4.51 м.ч., зазвичай синглетного типу. Ці сигнали вказують на присутність метиленових містків, які з'єднують тріазольні цикли з



ароматичним ядром через сульфідні або ацетатні ланки. У сполуках 2.17 та 2.20 спостерігаються додаткові сигнали в області  $\delta$  4.21-4.25 м.ч., що відповідають протонам у складі етильних фрагментів.

Сигнали метильних груп (-CH<sub>3</sub>) з'являються при  $\delta$  1.40-3.63 м.ч. і свідчать про заміщення атома азоту у положенні 4 1,2,4-тріазольного циклу алкільними залишками (метильним або етильним), що узгоджується з будовою вихідних тріазольних систем.

IKS-23

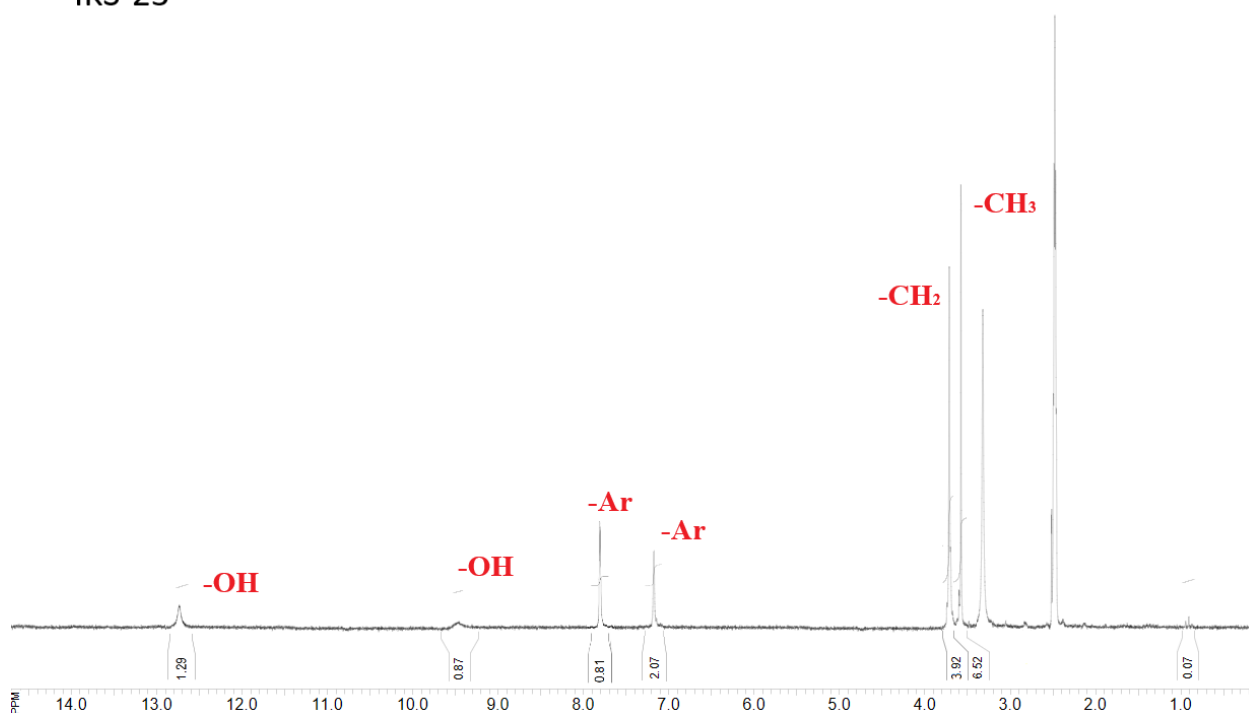


Рисунок 2.10 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр 2,2'-(((5-гiдрокси-1,3-фенiлен)бiс(4-метил-4H-1,2,4-тiразол-5,3-диiл))бiс(сульфандиiл))дiацетатна кислота

Отже, аналіз <sup>1</sup>H ЯМР спектрів сполук 2.16-2.21 дозволяє однозначно підтвердити наявність у молекулах фенольного ядра, тріазольних кілець, метиленових містків, сульфідних зв'язків та алкільних замісників. Отримані спектральні характеристики повністю відповідають очікуваній структурі синтезованих 3,3'-((((5-гiдрокси-1,3-фенiлен)бiс(4-R-4H-1,2,4-тiразол-5,3-диiл))бiс(сульфандиiл))бiс(метилен))дiбензойних кислот та 2,2'-(((5-



гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл)біс(сульфандиіл))-  
діацетатних кислот (2.16-2.21).

#### 2.4 Опис експериментів

Усі зазначені речовини мають назви відповідно до міжнародної номенклатури IUPAC (1979 рік) та рекомендацій, що були встановлені IUPAC у 1993 році [161].

Для дослідження фізико-хімічних властивостей використовувалися методи, які описані у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1).

<sup>1</sup>H ЯМР-спектри реєструвались із використанням спектрофотометра “Varian VXR-300” (виробник США), розчинник диметилсульфоксид-D6 (DMCO-D6), як внутрішній стандарт використано тетраметилсилан. Спектри 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу та їх похідних розшифровувались за допомогою комп’ютерної програми ADVASP 143.

Хромато-масспектри 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу та їх похідних реєструвались на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (виробництво США) (дегазатор, бінарний насос високого тиску, автосамплер, термостат колонки, детектор діодно-матричний; мас-спектрометр Agilent 6120 одноквадрупольний з іонізацією в електроспреї (ESI).

Розрахунки молекулярних структур здійснювали методом AM1 (MOPAC 2003) з попередньою оптимізацією геометричної будови з використанням комп’ютерної програми Hyper Chem® 15.0.

Дані про температуру плавлення синтезованих сполук були отримані методом відкритого капіляра з використанням приладу MPA100 (OptiMelt, США), який забезпечує діапазон вимірювання температур від 30 до 400 °C з точністю 1 °C.



Елементний аналіз (3-тіо-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних встановлено на аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (виробництво Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

*Метилловий естер 5-гідроксиізофталієвої кислоти (2.2)*. Суміш 1,0 моль 5-гідроксиізофталієвої кислоти (**сполука 2.1**), 500 мл спирту метилового і 40 мл концентрованої кислоти сульфатної кип'яють 15 годин, надлишок метанолу випаровують, залишок обробляють розчином натрій гідрокарбонату до нейтрального середовища. Отримують рідку, маслянисту речовину жовтого кольору (**сполука 2.2**). Отримана речовина розчинна в органічних розчинниках, але не розчинна у воді та розчинах лугів.

*Гідразид 5-гідроксиізофталієвої кислоти (2.3)*. Суміш 0,5 моль метилового естеру 5-гідроксиізофталієвої кислоти (**сполука 2.2**), 3 моль гідразин гідрату у вигляді розчину в 50 мл пропанолу-1 кип'яють 5 годин. Надлишковий розчинник випаровують. Отримують білі кристалічні речовини, розчинні в розчинах мінеральних кислот, лугів. продукт кристалізують з етанолу.

*(2,2'-((5-Гідроксиізофталієвий))біс(N-*R*-гідразино-1-карботіоамід)) (2.4-2.6)*. До розчину 1 моль гідразиду 5-гідроксиізофталієвої кислоти (сполука 2.3) в 100 мл *n*-пропанолу при охолодженні додають 1 моль метил-, етил- або фенілізотіоціанату відповідно, суміш залишають на 24 год, осаді продуктів взаємодії відфільтровують.

*(2,2'-((5-Гідроксиізофталієвий))біс(N-метил-гідразино-1-карботіоамід)) (сполука 2.4)*  $C_{12}H_{16}N_6O_3S_2$  Елементний склад: вираховано: С- 40.44, Н-4.53, N-23.58, S-17.99; знайдено: С- 40.40, Н-4.49, N-23.61, S-18.07

*(2,2'-((5-Гідроксиізофталієвий))біс(N-етил-гідразино-1-карботіоамід)) (сполука 2.5)*  $C_{14}H_{20}N_6O_3S_2$  Елементний склад: вираховано: С- 43.74, Н-5.24, N-21,86, S-16.68; знайдено: С- 43.25, Н-5.30, N-21,77, S-16.71

*(2,2'-((5-Гідроксиізофталієвий))біс(N-феніл-гідразино-1-карботіоамід)) (сполука 2.6)*  $C_{22}H_{20}N_6O_3S_2$  Елементний склад: вираховано: С- 54.99, Н-4.20, N-17.49, S-13.34; знайдено: С- 54.85, Н-4.29, N-17.28, S-13.43



*3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли (2.7-2.9)*. В колбу об'ємом 1 л, обладнану зворотнім холодильником завантажують 1 моль гіdraзинокарботіоаміду (сполуки **2.4-2.6**), 2 моль натрій гідроксиду і води очищеної. Суміш кип'ятять 2 год до утворення розчину, додають концентровану кислоту ацетатну до рН 6,9-7,1, охолоджують, осад тіонів (сполуки **2.7-2.9**) відфільтровують.

*2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))диацетонітрили (2.10-2.12)*. Суміш 0,01 моль *3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)* та 0,02 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл метанолу нагрівають 20 хвилин (до повного розчинення тіолів **2.7-2.9**), до реакційної суміші додають 0,04 моль (надлишок) хлорацетонітрилу, нагрівають 20 хвилин (до нейтрального середовища) за температури 60 °С. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують (нагрітий розчин). Після повного охолодження утворені осад *2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))диацетонітрилів (2.10-2.12)* відфільтровують, промивають діетиловим етером і висушують. Отримують сполуки 2.10 та 2.12 – сірі кристалічні речовини, 2.11 – коричнева. Всі речовини розчинні у розчинах лугів, а також в органічних розчинниках і в розчинах мінеральних кислот. Для очищення сполуки перекристалізовані з етанолу.

*2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))дипропанонітрили (2.13-2.15)*. Суміш 0,01 моль *3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)* та 0,02 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл метанолу нагрівають 20 хвилин (або до повного розчинення тіолу **2.7-2.9**), до реакційної суміші додають 0,04 моль хлорпропанонітрилу (надлишок), нагрівають 20 хвилин (до нейтрального середовища) за температури 60<sup>0</sup>С. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують (нагрітий розчин). Після повного охолодження утворений осад *2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))дипропанонітрилів (2.13-2.15)* відфільтровують,



промивають діетиловим етером і висушують. Отримують сполуки 2.13 та 2.14 – білі кристалічні речовини, сполука 2.15 – сірого кольору. Всі сполуки розчинні у розчинах лугів, а також в органічних розчинниках і в розчинах мінеральних кислот. Для очищення сполуки перекристалізовані з етанолу.

*3,3'-(((5-Гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойні кислоти (2.16-2.18).* До розчину 0,2 моль NaOH у 100 мл DMF додають 0,1 моль відповідного 5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7-2.9) і 0,25 моль кислоти 2-хлорметилбензойної. Розчин кип'ятять до утворення стабільного кислого середовища (5 год) та випадіння осаду, відфільтровують, додають 50 мл води і залишають на добу. Осади продуктів відфільтровують і висушують.

Отримують кристалічні сполуки. Сполука 2.16 має світло-рожевий колір, 2.17 білого кольору, 2.18 сірого. Усі зразки розчинні в лужних та органічних розчинниках і малорозчинні у воді. Для очищення використовують перекристалізацію з суміші ДМФА – вода (3:1).

*(2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))диацетатні кислоти (2.19-2.21).* До розчину 0,2 моль NaOH у 100 мл DMF додають 0,1 моль відповідного 5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7-2.9) і 0,25 моль кислоти 2-хлоретанової. Розчин кип'ятять до кислого середовища (5 год), відфільтровують, додають 50 мл води і залишають на добу. Осади продуктів відфільтровують і висушують.

Отримують кристалічні сполуки. Сполука 2.19 світло-рожевого кольору, 2.20 білого кольору, 2.21 – сірого. Усі добре розчиняються у лужних та органічних розчинниках, малорозчинні у воді. Перекристалізовані з суміші ДМФА – вода (3:1).



## 2.5 Висновки

1. З метою пошуку антиоксидантних та антигіпоксантичних АФІ Здійснено синтез 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів, доведено їх індивідуальність та встановлено фізико-хімічні параметри.

2. Для синтезованих 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів досліджено та обґрунтовано направленість подальших реакцій електрофільної атаки, розрахункові дані вказують на найбільшу електронегативність атому сульфуру в структурі досліджуваних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів. Остаточо підтверджено будову продуктів взаємодії, що збігається з даними розрахунків.

3. Для розширення ряду АФІ з антиоксидантними властивостями синтезовано 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))диацето(пропано)нітрили, для яких встановлені фізико-хімічні параметри, які підтвердили розрахунки направленості реакцій електрофільного заміщення.

4. Для отримання 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))диацето(пропано)нітрilів адаптовано метод синтезу, що передбачає взаємодію  $\alpha$ -хлорацетонітрилу або  $\alpha$ -хлорпропанонітрилу з цільовими 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолами в лужному середовищі та є оптимальним для вищого виходу продукту, підвищення його чистоти та індивідуальності.

5. Реалізовано синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))диацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))*bis*(метилен))добензойних кислот як потенційних антиоксидантів.

*На основі результатів досліджень цього розділу було опубліковано 1 наукову статтю [156], 2 наукові тези [159, 160].*



0470526784491962

### РОЗДІЛ 3

## СИНТЕЗ ЕСТЕРІВ, ІМІНОЕСТЕРІВ ТА СОЛЕЙ 2,2'-((5-ГІДРОКСИ-1,3-ФЕНІЛЕН)БІС(4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5,3-ДИЛ))БІС(СУЛЬФАНДИЛ)ДИЕТАНОВИХ(ПРОПАНОВИХ, БЕНЗОЙНИХ) КИСЛОТ

Пошук ефективних антиоксидантів та антигіпоксантів залишається одним із пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної хімії. Надмірне утворення активних форм кисню та порушення процесів тканинного дихання призводять до розвитку оксидативного стресу, який відіграє ключову роль у патогенезі серцево-судинних, нейродегенеративних і запальних захворювань. Тому синтез нових сполук, здатних ефективно перехоплювати вільні радикали, стабілізувати клітинні мембрани та підвищувати стійкість організму до гіпоксії, має важливе теоретичне й прикладне значення.

Серед відомих класів біоактивних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні 1,2,4-тріазолу, які поєднують у своїй структурі фенольні та сірковмісні (сульфандиільні) фрагменти. Така комбінація забезпечує багатовекторний механізм дії - від прямої антиоксидантної активності (через донорство електронів і стабілізацію радикальних форм) до впливу на клітинний енергетичний обмін, що зумовлює антигіпоксантні властивості.

3.1 Синтез естерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дил))біс(сульфандил))диацетатних кислот та естерів 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дил))біс(сульфандил))біс(метилен))добензойних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів

На наступному етапі дослідження здійснено естерифікацію кислот 2.16-2.18 та 2.19-2.21 у середовищі відповідного спирту (етанолу чи *n*-пропанолу)



з додаванням каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (рис. 3.1, дод. А. табл. А13). У кислому середовищі відбувається протонування атома карбону карбоксильної групи, що підвищує його реакційну здатність до взаємодії зі спиртом. Утворений проміжний тетраедричний комплекс після відщеплення молекули води переходить у стабільну естерну форму – сполуки 3.1-3.6 та 3.7-3.12. Оскільки реакція є рівноважною, надлишок спирту використовували як розчинник, що сприяло зміщенню рівноваги у бік утворення цільових продуктів.

Синтезовані естери 3.1-3.12 за своєю природою відрізняються вищою ліпофільністю відповідно вихідних кислот, що має суттєве значення для їхньої біодоступності та здатності проникати крізь клітинні мембрани. Параметри ліпофільності сполук, в тому числі даного ряду будуть наведені нижче в розділі 4 (підрозділ 4.1) дисертаційної роботи. Це дає підстави розглядати їх як перспективні ліпофільні антиоксиданти прямої дії, здатні ефективно функціонувати в гідрофобних середовищах біомембран. Крім того, наявність у структурі сульфандіільних та фенольних груп сприяє стабілізації проміжних станів під час реакції, що забезпечує високі виходи та чистоту кінцевих продуктів.

Таким чином, послідовний синтез кислот 2.16-2.21 та їхніх естерів 3.1-3.12 дозволив отримати серію нових потенційно біоактивних сполук із поєднаними антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями, що є перспективними для подальшого вивчення в напрямку створення метаболітотропних засобів нового покоління.

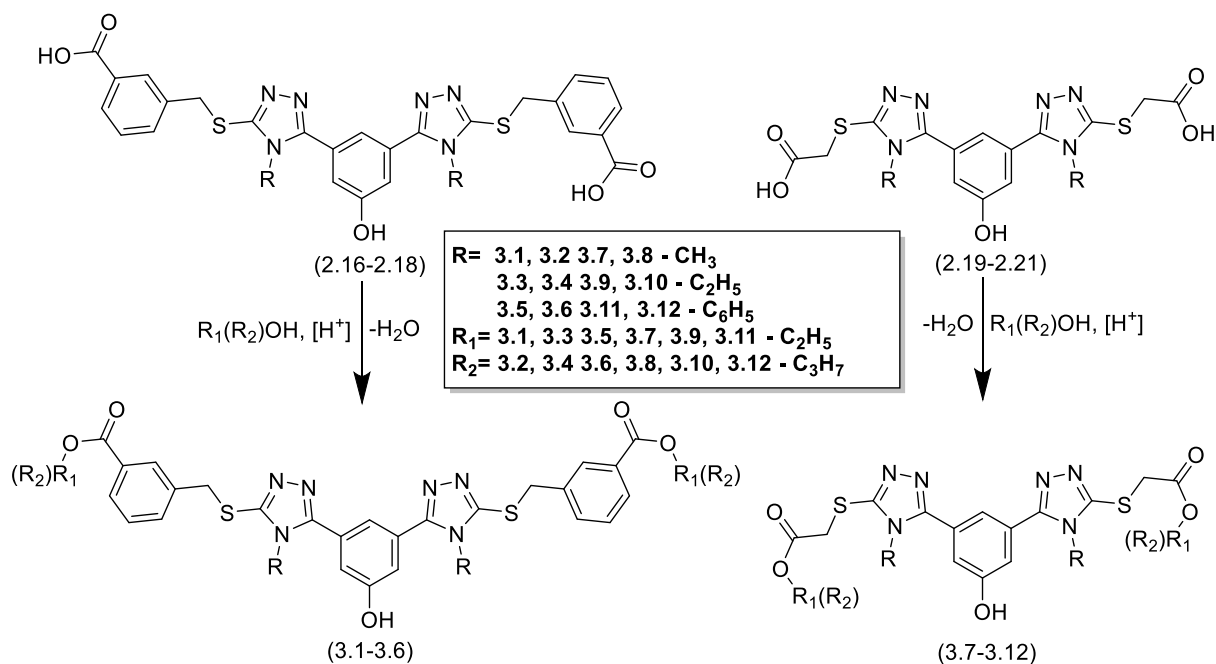


Рисунок 3.1 – Схема синтезу етилових і пропілових естерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот (сполуки 3.1-3.12)

Отримані сполуки 3.1-3.12 являють собою білі кристалічні речовини, однорідні за зовнішнім виглядом та стабільні при зберіганні за кімнатної температури. Вони добре розчиняються у більшості органічних розчинників, таких як етанол, метанол, диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон, хлороформ, що свідчить про достатню ліпофільність і узгоджується з наявністю у їх структурі естерних фрагментів. У водних середовищах ці сполуки виявляють низьку розчинність, що характерно для естерів ароматичних кислот і додатково підтверджує їхню модифіковану полярність порівняно з вихідними кислотами 2.16-2.21.

Для отримання аналітично чистих зразків проведено перекристалізацію естерів 3.1-3.12 із суміші етанол–вода (5:1), що забезпечило формування безбарвних або білих кристалів з високим ступенем чистоти. Такий підбір розчинника обумовлений оптимальним співвідношенням полярних і



неполярних компонентів, що дозволяє ефективно видаляти домішки полярного або механічного характеру без втрати основного продукту.

Отримані естери 3.1–3.12 є стійкими сполуками, що за звичайних умов зберігання не піддаються гідролізу. Вони придатні для подальших фізико-хімічних досліджень (ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, елементного аналізу) та біологічного тестування з метою оцінки антиоксидантної та антигіпоксантної активності.

Для синтезованих сполук було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.14), отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.15) [157,158] та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри (дод. А, табл. А.16, рис. 3.3), індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики отриманих сполук 3.1-3.12 підтверджують успішне проведення реакції естерифікації вихідних кислот 2.16-2.21. Аналіз хромато-мас-спектрів (ВЕРХ–МС) свідчить про утворення індивідуальних сполук із чітко вираженими піками, що відповідають розрахованим значенням молекулярних іонів. Це підтверджує завершення реакції та відсутність домішок вихідних кислот або побічних продуктів.

На прикладі хромато-мас-спектру сполуки 3.5 (рис. 3.2) помітно наявність інтенсивного піку з відношенням  $m/z^+$  (+1 а.о.м.) зі значенням 769 а також іон  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$  (заряд +,  $m/z \approx M/2$ ) зі значенням 385, що відповідають іонізованим формам цільової молекули та узгоджується з розрахованою молекулярною масою. Подібні закономірності спостерігались і для інших представників ряду 3.1–3.12, що додатково підтверджує їхню індивідуальність і хімічну однорідність.



0470526784491962

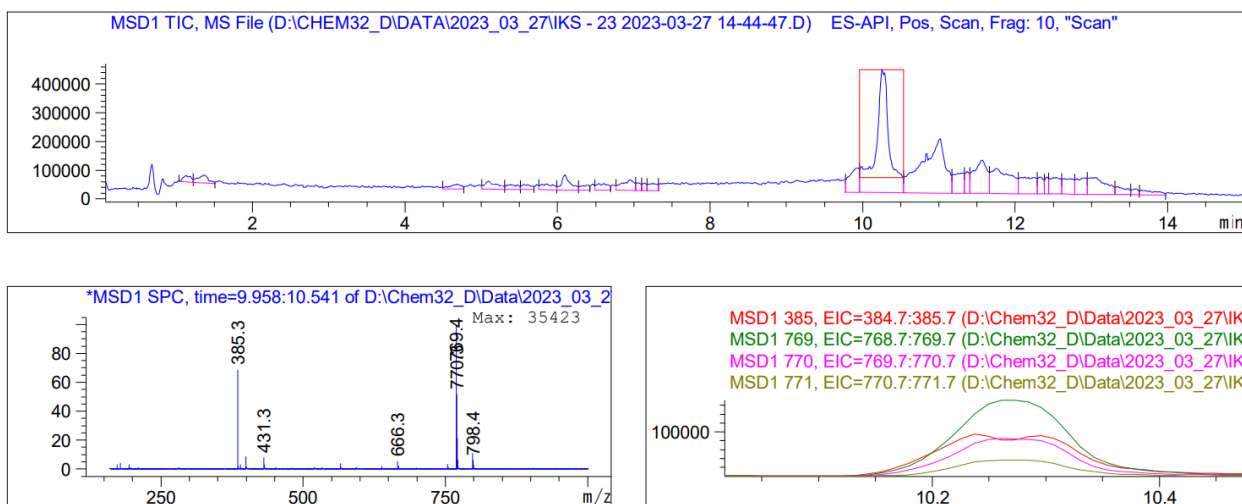


Рисунок 3.2 – Спектр ВЕРХ-МС діетил 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензоата (3.5)

<sup>1</sup>H ЯМР спектри сполук 3.1-3.6 (дод. А, табл. А16 ) підтверджують утворення цільових продуктів – етерів 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойних кислот. У спектрах реєструються синглетні сигнали протонів гідроксильних груп у діапазоні  $\delta$  9.30-9.55 м.ч., що відповідають фрагменту 5-гідроксиізофталевої кислоти

Ароматичні протони спостерігаються в області  $\delta$  7.10-8.10 м.ч. у вигляді мультиплетів і дублетів, що відображає характер заміщення бензольного ядра та наявність фенільних фрагментів. Синглети в інтервалі  $\delta$  4.35-4.51 м.ч. належать метиленовим групам (-CH<sub>2</sub>-), які з'єднують тріазольні та ароматичні фрагменти через сульфандіільні містки.

Для сполук з алкільними замісниками в N<sup>4</sup> положення ядра 1,2,4-тріазола (3.1-3.4) додатково реєструються сигнали груп N-CH<sub>3</sub> і N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> у діапазоні  $\delta$  1.25-1.66 м.ч. (триплети, квартети, синглети), що підтверджує наявність метильних або етильних замісників за атомом Нітрогену у 4-положенні тріазольного кільця. Для фенільних фрагментів сполук 3.1–3.7



відзначається розширення й посилення ароматичної області (до  $\delta$  7.75-7.80 м.ч.) в наслідок введення в структуру молекул бензольних фрагментів.

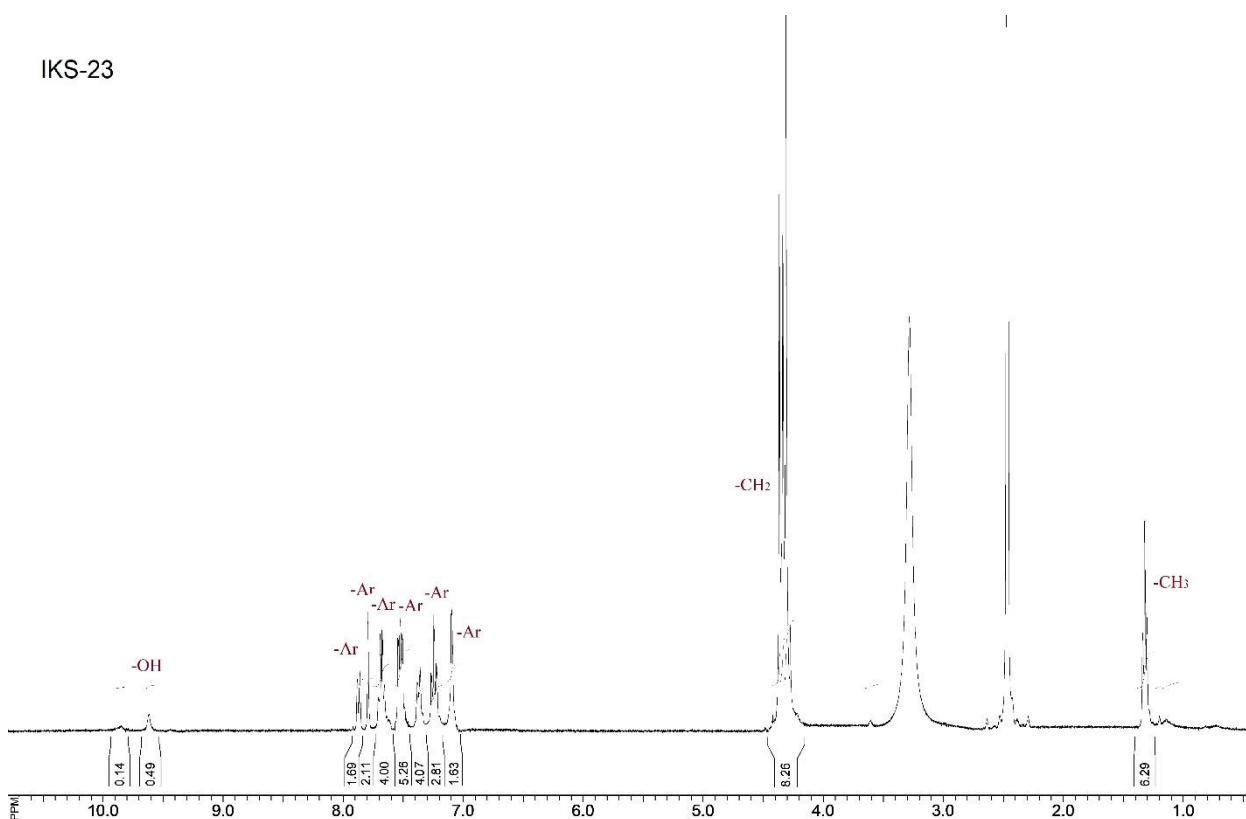


Рисунок 3.3 –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр діетил 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандііл))біс(метилен))дibenзоата (3.5)

Сукупність цих сигналів узгоджується з очікуваною будовою сполук 3.1-3.6 і підтверджує наявність ароматичних замісників, 1,2,4-тріазольних циклів, метиленових містків та сульфандіільних ланок.

$^1\text{H}$  ЯМР спектри сполук 3.7–3.12 (дод. А, табл. А16), що відповідають естерам 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот, мають подібний загальний характер, але з особливостями, притаманними діацетатним фрагментам.

У всіх спектрах чітко простежуються синглетні сигнали протонів гідроксильних груп у діапазоні  $\delta$  9.38-9.47 м.ч.,



0470526784401962

Сигнали ароматичних протонів локалізовані в області  $\delta$  7.10-7.60 м.ч. і представлені мультиплетами та синглетами, що відповідає бензольним системам. Синглети метиленових протонів ( $-\text{CH}_2-$ ), які беруть участь у формуванні ацетатних містків між триазольним кільцем фіксуються в діапазоні  $\delta$  4.15-4.35 м.ч.

Для сполук із алкільними замісниками при атомі азоту триазольного циклу (3.7-3.10) додатково реєструються сигнали в межах  $\delta$  1.33-3.66 м.ч., що належать групам  $\text{N}-\text{CH}_3$  та  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  (квартети/триплети для етильних фрагментів, синглети для метильних фрагментів). У сполуках 3.11 та 3.12, які містять арильні замісники, спостерігається посилення та ускладнення ароматичної ділянки спектра ( $\delta$  7.45-7.60 м.ч.) за рахунок внеску додаткових фенільних фрагментів.

Отримані спектральні дані для 3.7-3.12 підтверджують наявність у структурі ароматичних центрів, триазольних кілець, ацетатних ланок і алкільних або арильних замісників при атомі азоту, що свідчить про успішність реалізованого синтезу.

3.2 Синтез солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-триазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот. Підтвердження будови та встановлення фізико-хімічних параметрів

Переважає більшість гетерилкарбонових кислот [11-14], незважаючи на широкий спектр біологічної активності, зокрема протимікробної, антиоксидантної та протизапальної, характеризуються низькою розчинністю у воді. Цей фактор істотно обмежує їх біодоступність, швидкість абсорбції та подальшу фармакокінетичну дію, що, у свою чергу, знижує терапевтичну ефективність і ускладнює створення лікарських форм. Відомо, що більшість біохімічних процесів, включно з метаболічними перетвореннями та транспортом речовин крізь біомембрани, відбуваються у водному середовищі,



тому покращення розчинності є одним із ключових напрямів оптимізації фармакологічних властивостей нових біоактивних сполук.

В межах даного дослідження синтезовано ряд сполук, що містять карбоксильні групи, при цьому розглядалися питання отримання відповідних діацетатних та дибензойних кислот. З огляду на те, що комп'ютерне прогнозування не передбачає отримання сполук з більшими показниками обговорюваних в даній роботі видів біологічної дії [162], а також виходячи з необхідності якомога намагатися отримувати «легкі» молекули, крім того, з огляду на необхідність дотримання принципів «зеленої хімії» синтез солей дибензойних кислот вважали недоцільним.

У межах дисертаційної роботи було здійснено синтез 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))діацетатних кислот (2.16-2.21), які за фізико-хімічними характеристиками, виявилися не достатньо розчинними у воді. З метою зміни параметрів їх гідрофільності проведено одержання відповідних солей (сполуки рис. 3.4) шляхом взаємодії з органічними (амінами) та солями двовалентних феруму і цинку. Такий підхід сприяє не лише покращенню водної розчинності, а й стабілізації молекулярної структури та забезпеченню кращої біодоступності сполук у фізіологічних умовах. Вибір катіонів обумовлений досвідом наукової школи, який ґрунтується на попередніх дослідженнях [13].

Враховуючи наявність у структурі як біоактивних фрагментів 1,2,4-тріазолу, так і кислотних аніонів з катіонами органічного або неорганічного характеру, синтезовані речовини проявляють потенціал як поліфункціональні терапевтичні агенти. Їх подвійна активність, зумовлена поєднанням властивостей як кислоти, так і основи, може забезпечувати синергічну фармакологічну дію, що робить ці сполуки перспективними для подальших досліджень у напрямку створення нових лікарських субстанцій з покращеними фармакокінетичними характеристиками, зокрема для підвищення антигіпоксичної або антиоксидантної функції АФІ.

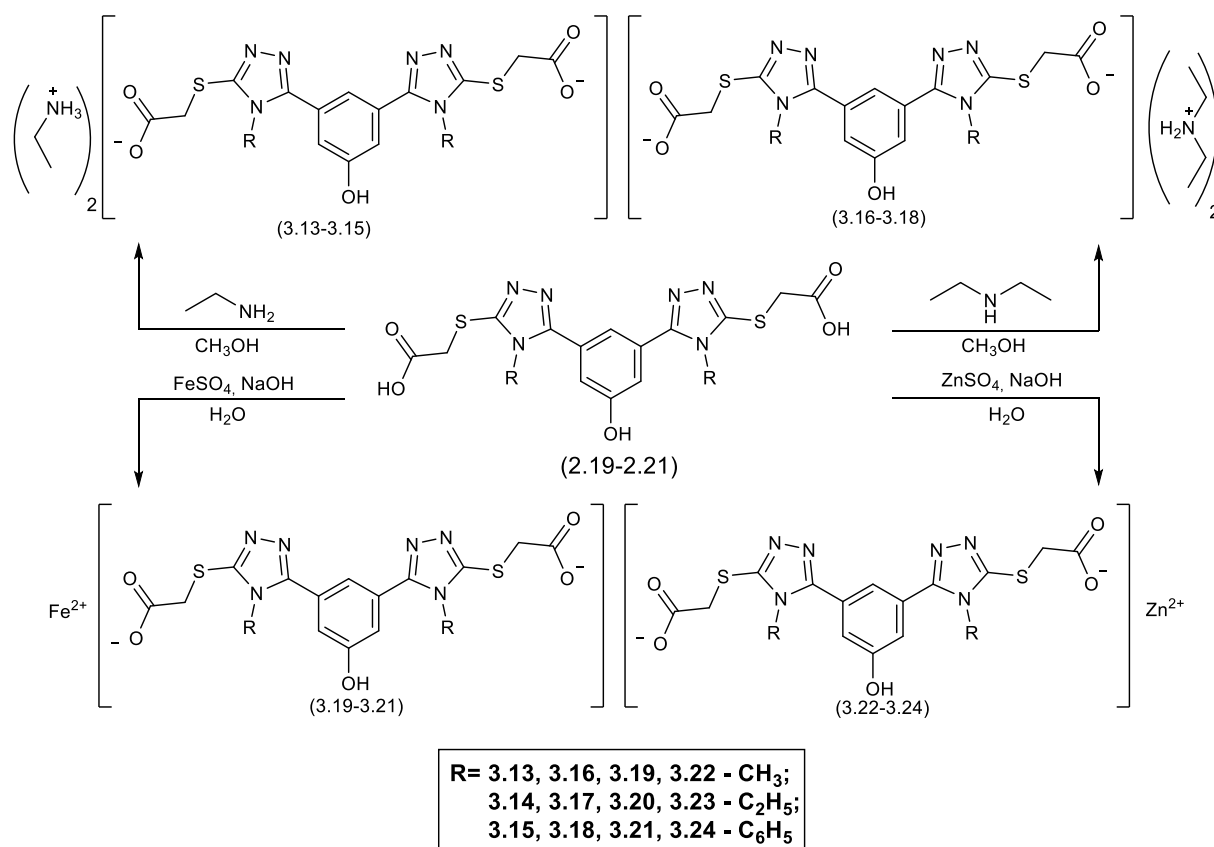


Рисунок 3.4 – Отримання солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот (сполуки 3.13-3.24)

Солі 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот (сполуки 3.13-3.18 дод. А, табл А 17) із органічними основами, зокрема етиламіном та діетиламіном синтезовані в середовищі метанолу. Реакцію проводили при кімнатній температурі до повного осадження продукту, після чого осаді відфільтровували, промивали холодним метанолом і висушували на повітрі. Отримані солі (3.13-3.18, дод. А, табл А 17) характеризуються типовими для амонійних похідних властивостями – розчинністю у воді, лужних і слабкокислих середовищах, що в теоретичному аспекті має значно покращити їх потенційну біодоступність.

Солі перехідних металів (сполуки 3.19-3.24 дод. А, табл А 17), зокрема Fe(II)<sup>2+</sup> та Zn<sup>2+</sup>, одержували за допомогою двоетапної методики. Спочатку утворювали проміжні натрієві солі *in situ* шляхом нейтралізаційної взаємодії



відповідних кислот із розчином NaOH, після чого вводили сульфати відповідних металів. Реакція супроводжувалася утворенням осаду, який фільтрували, промивали водою очищеною та висушували до сталої маси. Процес висушування солей двовалентного феруму не призводив до його окиснення до тривалентного стану.

Отримані сполуки 3.13-3.15 мали відмінності у зовнішньому вигляді: зразок 3.13 являв собою рожеву кристалічну речовину, тоді як сполуки 3.14 та 3.15 – кристали коричневого відтінку. Усі три сполуки добре розчинялися у воді, лужних розчинах та мінеральних кислотах. Для очищення використовували перекристалізацію з водно-етанольної суміші у співвідношенні 1:1, що забезпечувало високу чистоту продукту.

Сполуки 3.16-3.18 мали схожі фізико-хімічні властивості: усі вони кристалізувалися у вигляді коричневих кристалів, характеризувалися доброю розчинністю у воді, лугах і кислотах та очищувалися аналогічним способом – перекристалізацією з водно-етанольної системи.

Сполуки 3.19-3.21 утворювалися у вигляді коричневих кристалів, малорозчинних у воді за звичайних умов, проте добре розчинних при нагріванні. Їх очищенню сприяла сама методика синтезу, а саме розчини натрієвих та калієвих солей вихідних кислот отримували додаванням NaOH, після чого поступово додавали сульфат заліза(II), що сприяло осадженню продукту високої чистоти.

Сполуки серії 3.22-3.24 мали дещо інші властивості: солі 3.22 та 3.23 утворювалися у вигляді білих кристалів, тоді як сполука 3.24 мала сірий відтінок. Ці сполуки також відзначалися низькою розчинністю у воді, проте розчинялися при нагріванні. Їх, в чистому вигляді отримували аналогічно до попередньої серії.

Для синтезованих сполук органічної природи було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.18). Кількість катіонів феруму (II) та цинку (II) в зразках отриманих речовин визначали прямим комплексонометричним титруванням. Отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.19) [157,158] та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри



(дод. А, табл. А.20, рис. 3.6) підтверджують їх будову, індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Отримані солі 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот (сполуки 3.13-3.24) відзначаються характерними для таких систем фізико-хімічними властивостями, що свідчить про успішне проведення реакцій нейтралізації та утворення стійких іонних структур. Це відкриває перспективи для подальшого вивчення їхньої біологічної активності та потенційного застосування як антиоксидантів та антигіпоксантів.

Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики синтезованих сполук 3.13-3.24 переконливо свідчать про успішне проходження процесу солеутворення на основі вихідних кислот 2.16-2.21. Визначені температури плавлення, показники розчинності та оптичні властивості демонструють високу відтворюваність синтезу та стабільність отриманих речовин. Відсутність сторонніх домішок або невизначених фаз підтверджується чіткістю сигналів у спектрах та однорідністю зразків після очищення.

Аналіз хромато-мас спектрів (ВЕРХ-МС) підтвердив утворення індивідуальних сполук із характерними піками, що точно відповідають розрахованим значенням для аніонів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатів. У всіх випадках спостерігалось домінування молекулярних іонів із очікуваними співвідношеннями  $m/z$ , що є безпосереднім підтвердженням завершеності реакції нейтралізації та правильності структури цільових продуктів. Така чіткість хроматографічних профілів є ознакою утворення стабільних, індивідуальних сполук із завершеною структурою та високим ступенем хімічної однорідності. Отримані дані підтверджують правильність обраних умов синтезу та ефективність методу солеутворення як способу модифікації фізико-хімічних властивостей досліджуваних 1,2,4-тріазольних систем.

Ілюстрацію індивідуальності сполук можна відобразити на прикладі спектра сполуки 3.17 (рис. 3.5). Проте варто відзначити, що хромато-мас



спектр хоч і підтверджує індивідуальність структури, проте має свої характерні особливості, а саме: піки на мас спектрі відповідають структурі сполуки 3.17, яка у процесі іонізації в позитивному режимі поводить ся по-різному:

- перший пік мас спектра – іон  $[M+H]^+$  (заряд +1,  $m/z \approx M$ );
- другий пік мас спектра – іон  $[M+2H]^{2+}$  (заряд +,  $m/z \approx M/2$ ).

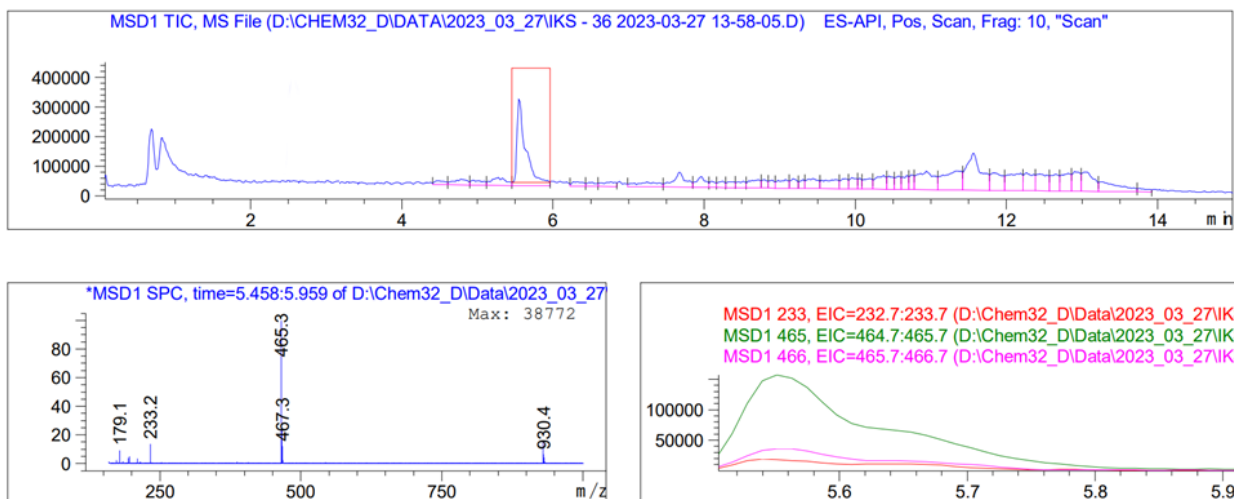


Рисунок 3.5 – Хромато-масспектр діетиламоній 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетату.  
(сполука 3.17)

Також на мас спектрі присутній сигнал, що відповідає димерній структурі продукту, а саме для сполуки 3.17 виявлено масу 930 а.о.м., що є характерним для будь яких карбонових кислот.

Ще одним беззаперечним доказом будови сполук 3.13-3.24 було проведення  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопічного аналізу.

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР для сполук серій 3.13-3.24 демонструють типові сигнали, що узгоджуються зі структурою 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатів, що характерно і до відповідних солей.

У всіх зразках спостерігається синглет фенольного протону в ділянці  $\delta$  9.42–9.47 м.ч., який підтверджує наявність незаміщеної гідроксильної групи у



0470526784401962

положенні 5 бензольного кільця. Ароматична область представлена множиною сигналів у межах  $\delta$  7.20-7.60 м.ч., що відповідають значенням ароматичного ядра в положенні N<sup>4</sup> 1,2,4-тріазольного циклу.

У середньопольовій частині спектра ( $\delta$  4.15-4.40 м.ч.) наявні сигнали метиленових груп CH<sub>2</sub>, розташованих поблизу атомів Сульфуру та карбоксильних залишків, що свідчить про утворення діацетатних фрагментів. Для похідних із етильними замісниками (сполуки 3.14, 3.17, 3.20, 3.23) додатково спостерігаються квартети при  $\delta$  4.10-4.20 м.ч. (CH<sub>2</sub>) і триплети при  $\delta$  1.30–1.35 м.ч. (CH<sub>3</sub>), характерні для етильних груп.

Для сполук із арильними замісниками (сполуки 3.15, 3.18, 3.21, 3.24) ароматична область значно розширюється, а саме множинні сигнали при  $\delta$  7.20-7.60 м.ч. підтверджують наявність додаткових фенільних фрагментів.

Таким чином, усі спектри <sup>1</sup>H ЯМР демонструють закономірну повторюваність сигналів, характерну для базового структурного каркасу фенілтріазольного діацетатного типу. Різниця хімічних зсувів між сполуками з заміщенням N<sup>4</sup> атома ядра 1,2,4-тріазольного фрагмента зумовлена впливом електронодонорних або електроноакцепторних властивостей замісників. Ці дані підтверджують утворення цільових сполук із правильною будовою та відсутністю домішок сторонніх продуктів. Приклад спектру діетиламоній 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфан-діл))діацетату. (сполука 3.17) зображено на рис. 3.6.

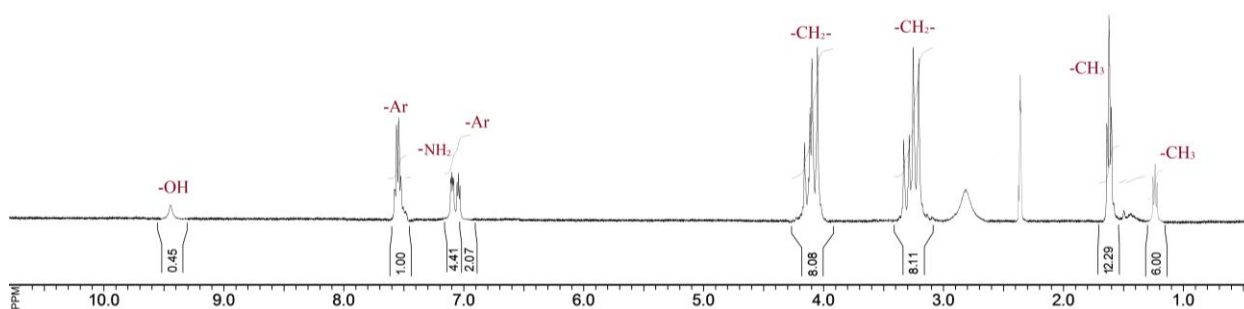


Рисунок 3.6 –  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр діетиламоній 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетату. (сполука 3.17)

### 3.3 Синтез іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетатних(пропанових) кислот

Наступним етапом структурної модифікації 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))похідних стала модернізація сполук 2.10-2.15 за нітрильними групами. В рамках цілеспрямованого синтезу отримано іміноестери 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетатних(пропанових)кислот або за номенклатурою IUPAC диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів.

Актуальність пошуку антиоксидантної активності серед сполук ряду диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис-



(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів зумовлена поєднанням у їхній структурі декількох фармакофорних фрагментів, здатних забезпечувати різноспрямовану антиоксидантну дію. У сучасних умовах оксидативний стрес розглядається як один із ключових патогенетичних механізмів розвитку широкого спектру патологічних процесів – від запальних і серцево-судинних до нейродегенеративних.

Обґрунтувати вибір пошуку АФІ антиоксидантної дії саме серед диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів можливо за рахунок структури даних молекул. В свою чергу перспективність нітриловмісних структур, особливо таких які містять гідроксигрупи [163-166], як антиоксидантів зумовлена їхньою здатністю проникати у гідрофобні зони клітинних мембран, де ініціюються реакції перекисного окиснення ліпідів. На відміну від водорозчинних антиоксидантів, сполуки з більш яскраво вираженою ліпофільністю діють безпосередньо в мембрані або на її поверхні, перериваючи ланцюгові радикальні процеси.

У сполуках ряду диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів наявність неполярних замісників підвищує ліпофільність і сприяє мембранній локалізації, що забезпечує ефективне «перехоплення» радикалів у місці їх утворення.

Отже, антиоксиданти з більш яскравою вираженою ліпофільністю є перспективними завдяки високій проникності, стабільності та здатності захищати біомембрани від оксидативного ушкодження

Структура зазначених сполук поєднує кілька хімічних фрагментів, які мають потенціал до гальмування процесів вільнорадикального окиснення [163]. Фенольна гідроксильна група за певних умов може бути донором протону та може безпосередньо нейтралізувати вільні радикали, перериваючи ланцюгові реакції окиснення. 1,2,4-тріазольний цикл, завдяки наявності трьох атомів азоту, сприяє делокалізації електронної густини й стабілізації



радикальних форм. Сірковмісний (сульфандиільний) місток здатен брати участь у редокс-процесах, утворюючи стійкі тіооксидні або дисульфідні структури, а етанімідатні та пропанімідатні групи забезпечують додаткові центри електронодонорної активності.

Одночасна присутність в структурі перерахованих вище складових фрагментів [163-166] створює умови для синергізму дії, що дозволяє сполукам цього ряду проявляти антиоксидантний ефект різного типу – від прямого поглинання активних форм кисню до хелатування іонів металів змінної валентності, які каталізують утворення радикалів. Крім того, наявність 1,2,4-тріазольного ядра надає сполукам високу стабільність і можливість прояву супутніх фармакологічних ефектів, таких як антигіпоксанта, цитопротекторна або мембраностабілізуюча дія.

Таким чином, структурні особливості диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів свідчать про доцільність їх дослідження як перспективних об'єктів для створення нових біоактивних сполук з антиоксидантними властивостями. Їх поліфункціональна будова забезпечує можливість комплексного впливу на процеси вільнорадикального окиснення, що відкриває перспективи для подальшого розвитку цього напрямку синтетичних досліджень у фармацевтичній хімії.

Синтез диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацет(пропан)імідатів у виді гідрохлоридів було реалізовано насиченням відповідних 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацето(пропано)нітрилів (2.10-2.15) струменевим сухим гідроген хлоридом у метиловому або *n*-пропіловому спирті, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5 °C (рис. 3.7).

Використання в попередніх дослідженнях методу ВЕРХ-МС [12] засвідчило, що вихід цільового продукту залежить від витримки реагуючих речовин в умовах стабільної низької температури (-5 °C) не менше ніж 24



0470526784401962

години. Спираючись на досвід в дисертаційній роботі [12] прийнято рішення не відхилятися від запропонованих умов синтезу.

Реакція характеризується багатостадійністю [12]. Перший етап відображає взаємодію 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацето(пропано)нітрилів (2.10-2.15) та сухого гідрогенхлориду. При цьому відбувалось протонування нітрильних груп. В подальшому протоновані форми сполук 2.10-2.15 у відповідному спиртовому середовищі переходили в цільові диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацет(пропан)імідати у вигляді дигідрогенхлоридів (3.25-3.36 рис. 3.7), які в подальшому використовувались без перекристалізації.

Отримані сполуки 3.25-3.30, а саме диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетімідати характеризувались кристалічною структурою, при цьому сполуки з метильним замісником в положенні N<sup>4</sup> 1,2,4-тріазольного циклу (сполуки 3.25 та 3.28 відповідно) були жовтого та коричньового кольору відповідно. Сполуки з етильним субституентом в положенні N<sup>4</sup> 1,2,4-тріазольного циклу (3.26 та 3.29) мали білий та коричневий колір. Сполуки з фенільним фрагментом в положенні N<sup>4</sup> 1,2,4-тріазольного циклу (3.27 та 3.30) утворили осади у вигляді чорних кристалів.

Сполуки серії 3.31-3.36, що містили диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))дипропанімідатний фрагмент також характеризувались кристалічною структурою. При цьому всі сполуки, за виключенням 3.35 були білого кольору. Сполука 3.35 після кристалізації з розчину, фільтрації, промивання та висушування набувала коричневого кольору.

Диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацет(пропан)імідат дигідрохлориди (3.25-3.36) помірно розчинні в холодній воді, розчинні в теплій воді, лужних розчинах та



мінеральних кислотах, диметилформаміді (ДМФА), та диметилсульфоксиді (ДМСО). Додаткове очищення синтезованих структур не потребувалось, оскільки осаді сполук 3.25-3.36 одразу забезпечували високу чистоту продукту.

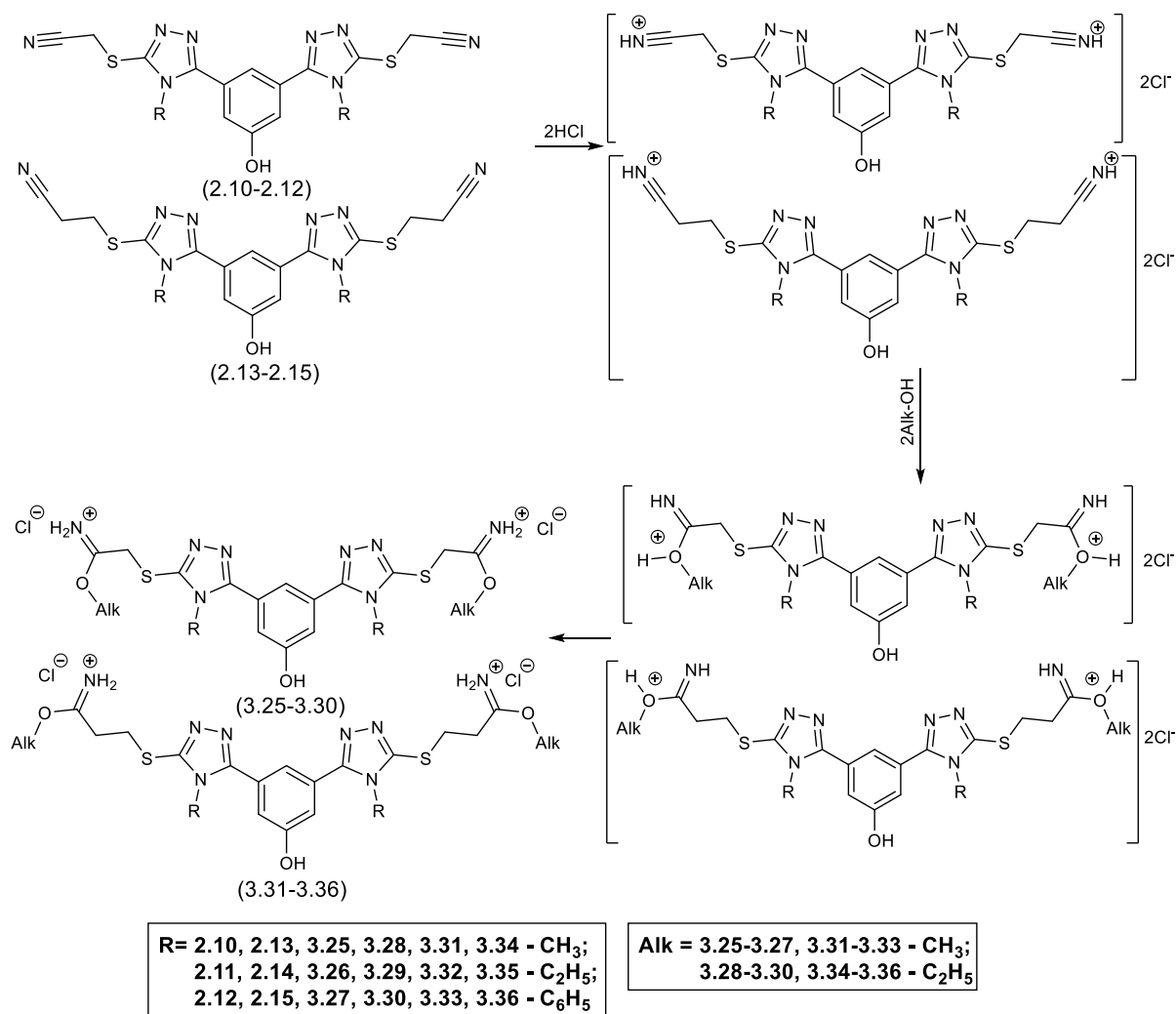


Рисунок 3.7 – Отримання іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетатних(пропанових)кислот.

Для синтезованих диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацет(пропан)імідат дигідрогенхлоридів (3.25-3.36) органічної природи було проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.18). Отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.19) [157,



047052678440962

158] та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри (дод. А, табл. А.20) підтверджують їх будову, індивідуальність сполук охарактеризовано методом ВЕРХ-МС.

Узагальнюючи дані спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів для серії сполук 3.25-3.36, слід відзначити, що всі вони мають єдину структурну основу, про що свідчить стабільність основних резонансних сигналів. У спектрах усіх досліджуваних речовин у найбільш слабкому полі спостерігається характерний синглет протона гідроксильної групи в діапазоні 9.33-9.63 м.ч., що вказує на його участь у системі спряження або формуванні водневих зв'язків. Ароматична область спектрів представлена набором сигналів у межах 7.04-8.03 м.ч., де постійна наявність синглетів інтегральною інтенсивністю в 1 або 2 протони підтверджує збереження заміщеного гетероциклічного остова, тоді як поява додаткових мультиплетів та триплетів у сполуках типу 3.27 або 3.30 свідчить про введення додаткових фенільних фрагментів.

Аліфатична частина спектрів чітко відображає замісники при атомах азоту та в бокових ланцюгах. Для сполук, що містять етильні або довші алкільні радикали, характерні сигнали метиленових груп у вигляді мультиплетів або кuartетів у діапазоні 4.06-4.55 м.ч., що зміщені в слабе поле через дескрануючий вплив сусідніх гетероатомів. Водночас наявність інтенсивних синглетів у ділянці 3.49-3.86 м.ч. однозначно вказує на присутність N-метильних груп. Метильні фрагменти алкільних замісників резонують у сильному полі при 1.03-1.60 м.ч. у вигляді триплетів або мультиплетів, причому збільшення інтенсивності цих сигналів у сполуках 3.32 та 3.35 корелює з подовженням або розгалуженням вуглеводневих ланцюгів. Аналіз спектрів підтверджує, що модифікація структури в межах даної серії відбувається переважно за рахунок варіювання алкільних замісників та ступеня фенілювання, при збереженні стабільного гідроксизаміщеного ядра.



### 3.4 Опис експериментів

Алкіл 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))дибензоати (3.1-3.6) та (алкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетати (3.7-3.12)

Суміш 0,01 моль 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))дибензойних кислот (2.16-2.18) чи 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатної кислоти (2.19-2.21), 50 мл відповідного спирту (етанолу, пропан-1-олу), 1,0 мл концентрованої кислоти сульфатної кип'ятять 15 годин, розчинник випаровують, суміш нейтралізують водним натрій гідрокарбонатом. Отриманий осад відфільтровують, промивають на фільтрі 50 мл води очищеної.

Отримують сполуки 3.1–3.12 білого кольору, кристалічної структури, однорідними за зовнішнім виглядом та зберігають стабільність за умов кімнатної температури. Вони характеризуються доброю розчинністю у більшості органічних розчинників, зокрема в етанолі, метанолі, диметилформамідів (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО), ацетоні та хлороформі

Етиламоній, діетиламоній, 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетати (3.13-3.18)

0,01 Моль 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатної кислоти (2.19-2.21), 0,02 моль відповідної органічної основи (етиламін, діетиламін) у 50 мл метанолу залишають на 24 години, продукти реакції відфільтровують.

Отримують сполуки 3.13 (рожеві кристали) та 3.14-3.15, 3.16–3.18 (коричневі кристали), добре розчинні у воді, розчинах лужних металів та мінеральних кислотах. Очищення здійснюють перекристалізацією з водно-етанольної суміші (1:1).



0470526784401962

*Цинк (II), ферум (II) 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетати. (3.13-3.18).* До розчину 0,01 моль 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатної кислоти (2.19-2.21) в 30 мл води додають 0,02 моль натрій гідроксиду, нагрівають до утворення розчину, до якого додають 0,01 моль розчину ZnSO<sub>4</sub> або FeSO<sub>4</sub>, осаді відфільтровують та промивають етанолом, висушують. Отримують сполуки 3.19-3.24. Сполуки 3.19-3.21 кристалічні речовини, коричневого кольору, малорозчинні у воді, добре розчинні при нагріванні, для проведення аналізу додаткового очищення не потребували. Сполуки 3.22, 3.23 білі або 3.24 сіра кристалічні речовини, малорозчинні у воді, добре розчинні при нагріванні, для проведення аналізу додаткового очищення не потребували.

*Диалкіл 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетімідат дигідрогенхлориди (3.25-3.30).* У колбу Бунзена, бічна трубка якої була з'єднана з хлоркальцієвою трубкою, вносили 0,01 моль відповідних 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетонітрилів (2.10-2.12), по 15 мл хлороформу та по 25 мл відповідного абсолютного спирту (метанолу або *n*-пропанолу), отримані суміші струшували до утворення розчинів. Колбу герметично закривали пробкою, через яку проходила скляна трубка, що доходила до дна і з'єднувалася з осушувальними стаканами.

Реакційну систему охолоджували в ексикаторі до температури -5°C і через розчини сполук (2.10-2.12) пропускали потік гідроген хлориду. Кількість введеного газу становила 4 моль на 1 моль вихідного 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетонітрилу (2.10-2.12). Після завершення насичення суміш витримували у холодильній камері при 0 °C.

Через три доби спостерігалось утворення кристалічних осадів різного забарвлення: жовтого (3.25), білого (3.26), чорного (3.27, 3.30) та коричневого (3.28, 3.29). Отримані сполуки характеризувалися доброю розчинністю в



органічних розчинниках, низькою розчинністю у холодній воді та помірною розчинністю у теплій. Осади промивали діетиловим етером і висушували до постійної маси.

*Диалкіл* 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл*))біс(сульфандиіл))дипропанімідат дигідрогенхлориди (3.31-3.36). У колбу Бунзена, бічна трубка якої була з'єднана з хлоркальцієвою трубкою, вносили 0,01 моль відповідних 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл*))біс(сульфандиіл))дипропанонітрилів (2.13-2.15), по 15 мл хлороформу та по 25 мл відповідного абсолютного спирту (метанолу або *n*-пропанолу). Колбу герметично закривали пробкою, через яку проходила скляна трубка, що доходила до дна і з'єднувалася з осушувальними стаканами.

Реакційну систему охолоджували в ексікаторі до температури  $-5^{\circ}\text{C}$  і через розчин пропускали потік гідроген хлориду. Кількість введеного газу становила 4 моль на 1 моль вихідного 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл*))біс(сульфандиіл))дипропанонітрилу (2.10-2.12). Після завершення насичення суміш витримували у холодильній камері при  $0^{\circ}\text{C}$ .

Через три доби спостерігалось утворення кристалічних осадів білого (3.31-3.34, 3.36) та чорного (3.35) кольорів. Отримані сполуки характеризувалися доброю розчинністю в органічних розчинниках, низькою розчинністю у холодній воді та помірною розчинністю у теплій. Осади промивали діетиловим етером і висушували до постійної маси.



### 3.5 Висновки

1. Розширюючи спектр АФІ з потенційною антиоксидантною дією та очікуваним антигіпоксичним ефектом було реалізовано синтез етерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та етерів 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот

2. З метою підвищення гідрофільності 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (2.19-2.21) було отримано ряд солей з органічними катіонами (сполуки 3.13-3.18), а саме з метиламонієм та діетиламонієм

3. Для стабілізації молекулярної структури та забезпеченню кращої біодоступності сполук у фізіологічних умовах отримано солі перехідних металів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (сполуки 3.19-3.24)

4. Для пошуку АФІ з антиоксидантними параметрами та низьким коефіцієнтом гідрофільності, що дасть змогу стабілізувати біологічні мембрани було реалізовано синтез ряду іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандиіл))діацетатних(пропанових)кислот. (сполуки 3.25-3.36).

5. З метою підтвердження структури синтезованих похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів (сполуки 3.1-3.36) були використані сучасні фізико-хімічні методи аналізу, такі як ВЕРХ-МС спектрометрія,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопія, ІЧ-спектроскопія, елементний аналіз речовин.

*На основі результатів досліджень цього розділу було опубліковано 1 наукову статтю [156], 2 наукові тези [159, 160].*



0470526784404962

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРАХУНОК ADME-ПАРАМЕТРІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛІВ

Наступним етапом дисертаційної роботи стало вивчення біохарактеристик похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу що в свою чергу є невід'ємною частиною пошуку нових високоефективних та малотоксичних антиоксидантів та антигіпоксантів.

Представники цього ряду належать до похідних 1,2,4-тріазолу, які потенційно здатні проявляти широкий спектр біологічної дії, зокрема протимікробну, протизапальну, та передусім антиоксидантну та антигіпоксичну активності. Наявність у структурі похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу гідроксильної, тільних груп та їх функціоналізація [156, 159, 160, 163-166] сприяє здатності до нейтралізації вільних радикалів і стабілізації біологічних мембран, що визначає перспективність їх подальшого вивчення як антиоксидантів і антигіпоксантів.

З метою комплексної оцінки фармакологічного потенціалу синтезованих сполук проведено віртуальне моделювання їх фармакокінетичних характеристик (ADME-профілю), що дозволяє передбачити абсорбцію сполук, розподіл, метаболізм і елімінацію в живому організмі.

Також для похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу були реалізовані розрахунки з залученням сучасної програми TEST (Toxicity Estimation Software Tool), що розроблена U.S. Environmental Protection Agency (EPA) та призначена зокрема для оцінки гострої токсичності ( $LD_{50}$ ).

Після використання *in silico* розрахункових методів дослідження пошук АФІ антиоксидантного та антигіпоксантного профілю орієнтований на залучення *in vitro* досліджень. Так вивчення антиоксидантної активності реалізовано методом нейтралізації стабільного радикалу 1,1-дифеніл-2-



пікрилгідразилу (DPPH), що є загальноприйнятим підходом для встановлення здатності сполук до відновлення радикалів.

Отримані результати ряду досліджуваних речовин дали змогу відібрати сполуку-лідера, для якої проведено експериментальне визначення антигіпоксичної активності в умовах моделі гострої гіпоксії та встановлення для неї показників гострої токсичності в лабораторних умовах *in vitro*.

Також для сполуки-лідера були проведені докінгові дослідження, що дали змогу орієнтуватися на механізм взаємодії з цільовими білковими структурами, що дало можливість попередньо оцінити антиоксидантний та антигіпоксичний профіль сполук та орієнтуватись на подальшу модернізацію досліджуваних структур в подальших наукових роботах.

Таким чином, проведений комплекс досліджень, який охоплює розрахунок ADME-параметрів, вивчення антиоксидантної та антигіпоксичної дії, а також прогнозування токсикологічного профілю, є логічним продовженням синтетичних і структурних досліджень похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів і дозволяє обґрунтувати їх як потенційно біологічно активні речовини та АФІ.

#### 4.1 Встановлення параметрів ADME для тіопохідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолу

Раціональне створення нових АФІ на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки спирається на поєднання класичного хімічного синтезу з комп'ютерними методами прогнозування фармакологічних властивостей. Вивчення процесів ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) є одним із ключових етапів, адже саме вони визначають ефективність, безпечність та тривалість дії потенційних лікарських засобів. Розуміння цих характеристик ще до проведення доклінічних досліджень дозволяє уникнути значних фінансових і часових витрат на подальші етапи розробки.



Серед гетероциклічних сполук особливе місце займають похідні 1,2,4-тріазолу – структур, відомих своєю широкою біологічною активністю. Вони проявляють антимікробні, протигрибкові, антиоксидантні, протизапальні та протипухлинні властивості. Гнучкість 1,2,4-тріазольного кільця, наявність реакційноздатних центрів і можливість введення різних замісників відкривають широкі можливості для створення нових сполук із прогнозовано високою активністю.

Серед похідних цього ряду науковий інтерес викликають тіопохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Їх структура поєднує у собі три важливі фармакофорні фрагменти – 1,2,4-тріазольні кільця, тіольні групи та фенольне ядро, що зумовлює комплексну біологічну дію та перспективні фармакокінетичні властивості. Заміна замісників у положенні 4 1,2,4-тріазольного кільця дозволяє цілеспрямовано змінювати активність і токсичність молекули.

На сьогодні важливим напрямом є оцінка ADME-профілю нових сполук уже на етапі синтезу. Комп'ютерне моделювання (*in silico*) надає змогу швидко й економно прогнозувати біодоступність, швидкість метаболізму, потенційні лікарські взаємодії та безпечність. Такі дослідження допомагають відібрати найбільш перспективні сполуки для подальших випробувань. Очікується, що вивчення ADME-характеристик тіопохідних 1,2,4-тріазолу дозволить розширити уявлення про взаємозв'язок між структурними особливостями й фармакокінетичними параметрами, а також визначити перспективні напрямки для створення нових лікарських засобів.

У результаті проведеного *in silico* аналізу ADME-параметрів [162] було отримано узагальнену характеристику низки похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що досліджувані сполуки відрізняються за молекулярною масою, полярністю та ліпофільністю, що безпосередньо впливає на їхню прогнозовану біодоступність і фармакокінетичний профіль. Для більшості молекул значення TPSA перевищує умовні порогові межі, що може зменшувати пасивну проникність через клітинні мембрани, але водночас



0470526784401962

підвищує ймовірність специфічної взаємодії з полярними ділянками біомішеней. Консенсусні показники  $\text{LogP}$  вказують на помірну ліпофільність частини сполук, що є позитивною передумовою для досягнення оптимального балансу між розчинністю й мембранною проникністю.

Дані щодо водорозчинності свідчать про наявність сполук із низькою або помірною розчинністю, що може бути враховано під час вибору допоміжних речовин чи оптимізації лікарської форми [162]. Прогноз шлунково-кишкової абсорбції показав, що більшість сполук мають обмежену здатність до всмоктування, однак це не виключає використання альтернативних шляхів введення або створення цільових систем доставки. Аналіз взаємодії з транспортером P-gr і ферментами системи CYP450 продемонстрував, що значна частина похідних не є субстратами ефлюкс-механізмів, а також проявляє вибіркочувачу інгібуючу активність, що потенційно знижує ризик лікарських взаємодій.

Отримані результати [162] свідчать, що частина досліджуваних тріязольних похідних має сприятливі фармакокінетичні характеристики, які разом із високим синтетичним потенціалом та очікуваною біологічною активністю роблять їх перспективними об'єктами подальших експериментальних досліджень, зокрема щодо антиоксидантної та антигіпоксантаної дії.

У межах ADME-аналізу сполуки можна класифікувати за такими основними напрямками:

3,5-*bis*(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли (2.7-.29) [162]. Сполука 2.7 (дод. Б, табл. Б 1) має найнижчу молекулярну масу та найкращу розчинність в даному ряду.  $\text{LogP}$  в оптимальному діапазоні, як наслідок – баланс гідрофільності/ліпофільності. Не інгібує CYP, як наслідок – низький ризик лікарських взаємодій. Загалом виглядає найбільш збалансованою.

Сполука 2.8 (дод. Б, табл. Б 1) дещо важча за речовину 2.7 [162], її розрахункова розчинність є нижчою, але  $\text{LogP}$  знаходиться на приблизно тому самому рівні. Остання, з обговорюваних речовин також не інгібує CYP і може



розглядатися як перспективний кандидат, але за своїм профілем поступається речовині 2.7. Сполука 2.9 [162] (дод. Б, табл. Б 1) має найбільшу в даному класі сполук молекулярну масу і найвищий розрахунковий рівень LogP, як наслідок – погіршена розчинність та проникність. Сполука 2.9 згідно прогнозу має бути інгібітором CYP2C9, як наслідок можливі лікарські взаємодії [162]. Дана сполука 2.9 має дещо гірший профіль і може потребує оптимізації (наприклад, зниження ліпофільності) для використання як шлунково розчинний АФІ.

Найперспективнішою серед тіонів 2.7-2.9 виглядає сполука 2.7 [162] завдяки кращій розчинності, нижчій молекулярній масі та відсутності проблем з CYP. Сполука 2.8 може бути альтернативним кандидатом, а 2.9 може потребувати структурної модифікації.

В подальшому наводимо розрахункові показники 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))діацето(пропано)нітрилів (2.10-2.15). Сполука 2.10 (дод. Б, табл. Б 1) виглядає як найбільш збалансована молекула серед досліджуваних – має оптимальну масу (398,5 г/моль) і низький LogP (1,48), що має забезпечувати прийнятну розчинність та «druglikeness». Навіть за низького рівня шлунково-кишкової абсорбції молекула може бути перспективною для парентеральних лікарських форм. Профіль сполуки 2.10 з мінімальними CYP-взаємодіями робить її найбільш придатною для подальшої розробки як «чистого» ліганду для таргетних досліджень.

Сполука 2.11 (дод. Б, табл. Б 1) має цікаве поєднання кращої ліпофільності (LogP 2,07) і достатньої розчинності [162], що може бути вигідним для таргетування мембранних білків. Хоча дана молекула інгібує кілька CYP, це відкриває перспективи створення похідних з вибірковою активністю проти конкретних ізоформ. Збалансована структура робить обговорювану сполуку прийнятним кандидатом для модифікацій у напрямку підвищення абсорбції.

Нітрил 2.12 (дод. Б, табл. Б 1) [162] попри високу молекулярну масу (522.6 г/моль) та значний TPSA, молекула демонструє достатню ліпофільність



(LogP 3.75), що може забезпечувати активність у клітинних мембранах. Її прогностична здатність інгібувати кілька CYP-ізоферментів свідчить про наявність сильної фармакофорної взаємодії з ферментними системами, що може бути використано для створення селективних інгібіторів. Також структура зберігає «druglikeness» критерії, що дає можливість її подальшої оптимізації під конкретну мішень.

Сполука 2.13 (дод. Б, табл. Б 1) – ця молекула (426.5 г/моль, LogP 1,87) поєднує помірну молекулярну масу і сприятливий баланс розчинності/ліпофільності [162], що робить її кандидаткою для подальшої оптимізації. Вона має потенціал як база для lead compound, оскільки зберігає прийнятний профіль без критичних порушень правил druglikeness. Її CYP-інгібування може бути спрямоване на створення в першу чергу вибіркового CYP-інгібіторів.

Сполука 2.14 (дод. Б, табл. Б 1). Завдяки своїй відносно високій молекулярній масі (454.6 г/моль) та LogP 2.48 ця молекула може виявитися перспективною для дослідження як сполука з потенційно сильною здатністю до зв'язування гідрофобних ділянок біомішеней [162]. Наявність CYP-взаємодій може стати базою для створення сполук з регуляторною дією на метаболізм. Збалансована розчинність дозволяє використовувати її як основу для розробки модифікованих аналогів з кращою біодоступністю.

Сполука 2.15 (дод. Б, табл. Б 1) – має ще вищу ліпофільність (LogP 4.31) [162], що робить її цікавою для вивчення як потенційного кандидата з високою мембранною проникністю у випадках, коли потрібне активне зв'язування з ліпідними структурами чи гідрофобними ділянками білків. Значна молекулярна маса (M 550.7) відкриває можливість для варіантів модифікації з метою покращення розчинності, не втрачаючи показників біологічної активності. Висока активність щодо CYP може бути використана як вихідна точка для створення інгібіторів метаболічних ферментів.

Наступними висновками можна охарактеризувати проаналізовані сполуки:



047052678440962

Молекули 2.10 та 2.13 [162] це найкраща відправна точка для «lead optimization» завдяки збалансованим властивостям.

Сполуки 2.11 та 2.14 [162] виступають як прийнятні кандидати для дослідження мембранних мішеней і створення похідних з кращою абсорбцією.

Сполуки 2.12 та 2.15 [162] формують потужний каркас для розробки інгібіторів CYP та інших ферментних систем, що можуть стати базою для створення високоактивних, хоча й специфічних сполук.

Наступним етапом наводимо ADME-прогнозування 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))бис(сульфандііл))діацетатних та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))бис(сульфандііл))бис(метилен))добензойних кислот (2.16-2.21).

Сполука 2.16 (дод. Б, табл. Б 1) – має помірну ліпофільність та M (588.66; LogP 3.47) і інгібує CYP1A2 і CYP3A4; може бути використана як каркас для розробки інгібіторів цих ізоформ або як основа для похідних, орієнтованих на мембранні мішені, з подальшим зниженням TPSA для кращої проникності [162].

Сполука 2.17 – велика за масою і ліпофільна (M 616,71; LogP 4,15) з низькою розчинністю та інгібуванням CYP1A2 і CYP3A4; підходить як структурна платформа для створення потужних лігандів для не-перорального застосування або для таргетних інгібіторів, за умови модифікації для покращення розчинності [162].

Сполука 2.18 (дод. Б, табл. Б 1) характеризується великою молекулярною масою і ліпофільністю (M 712.8 г/моль, LogP 5.69) [162]. Дана кислота мало розчинна у воді і має низьку прогностичну абсорбцію, але це робить її кандидатом для досліджень як інгібітора або високоспецифічного ліганда при парентеральному застосуванні; структура може служити платформою для проєктування менш ліпофільних похідних зі збереженням здатності до зв'язування.

Сполука 2.19 (дод. Б, табл. Б 1) – в даному ряді більш компактна за розмірами і добре розчинна (M 436.47, LogP 0.75), з низьким ризиком CYP-



взаємодій і наявністю P-гр субстратності; виглядає як краща відправна точка для подальшого lead-optimization з метою поліпшення пероральної біодоступності або створення водорозчинних форм.

Сполука 2.20 (дод. Б, табл. Б 1) характеризується помірною молекулярною масою та високою розчинністю (M 464.52; LogP 1.46), має прогностичне інгібування CYP3A4 – це робить її перспективною як більш сприйнятна сполука для подальшої оптимізації, з можливістю зменшення P-гр впливу та підвищення пероральної абсорбції [162].

Сполука 2.21 (дод. Б, табл. Б 1) має високу молекулярну масу (560,6 г/моль) і великий TPSA профіль (206.85 Å<sup>2</sup>), помірно ліпофільна (LogP 3,24) [162]. Незважаючи на низьку GI-абсорбцію, відсутність P-гр субстратності робить її цікавою для парентеральних або таргетних форм доставки; інгібування CYP1A2 і CYP3A4 можна розглядати як потенційну платформу для створення сполук із подвійною інгібуючою дією або комбінованим фармакодинамічним ефектом.

Резюмуючи, серед кислот 2.16-2.21 можна виділити дві групи речовин. Зокрема сполуки 2.19 та 2.20 виглядають найбільш перспективними для подальшої оптимізації, оскільки мають відносно невелику молекулярну масу, хорошу розчинність і обмежений спектр взаємодій з CYP-ферментами, що підвищує їх потенціал як стартових точок для lead-optimization [162]. У той же час кислоти 2.16, 2.17, та 2.21 демонструють значний інгібуючий потенціал щодо CYP1A2 та CYP3A4, що може бути корисним у створенні багатофункціональних молекул або у випадках, де необхідна комбінована дія. Сполука 2.18, незважаючи на високі показники ліпофільності та низьку розчинність, має перспективу як структурна платформа для розробки специфічних інгібіторів або парентеральних форм. Загалом набір сполук 2.16-2.21 демонструє баланс між більш «чистими» молекулами з потенціалом для перорального застосування 2.19 та 2.20 та більш складними структурами з багатофільною дією, орієнтованими на нішеві або таргетні напрями фармакології (2.16-2.18 та 2.21) [162].



Естери 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних (3.1-3.6), 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних (3.7-3.12) кислот та іміноестери 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних(пропанових) кислот (3.25-3.36) [162].

Сполуки 3.1 та 3.2 (дод. Б, табл. Б 1) – середньо-ліпофільні сполуки з активністю проти кількох СУР-ізоформ [162], що свідчить про їх потенційний вплив на метаболізм. Це можна використати для подальшої регуляції фармакокінетичних пролфілів.

Сполуки 3.3 та 3.4 (дод. Б, табл. Б 1) мають високу молекулярну масу [162] й відповідно ліпофільність, що забезпечує добру афінність до білкових мішеней. Сполука 3.4 є субстратом Р-gp, тобто може активніше виводитися клітинними помпами, що знижує проникнення у мозок – це плюс для периферичних мішеней. Сполуки 3.5 та 3.6 (дод. Б, табл. Б 1) показують себе як ліпофільні та масивні молекули, що робить їх «важкими» для перорального застосування, але водночас потенційно дуже схильними до зв'язування у глибоких гідрофобних кишнях мішеней. Такі сполуки можуть розглядатися як прототипи для парентеральних лікарських форм або для цільової доставки.

Сполуки 3.7 та 3.8 (дод. Б, табл. Б 1) найпривабливіші з точки зору «drug-like» параметрів. Вони добре розчинні, мають середню молекулярну масу і найвищий прогнозований рівень біодоступності (0.55). Це робить їх перспективними для створення пероральних форм.

Сполуки 3.9 та 3.10 (дод. Б, табл. Б 1) більш збалансовані молекули з помірною ліпофільністю (LogP ~3) і відносно кращою розчинністю [162]. Це робить їх більш придатними для подальшої оптимізації під пероральні препарати. Вони вже зараз виглядають як непогані «лідери» для розробки.

Сполуки 3.11 та 3.12 (дод. Б, табл. Б 1) мають велику молекулярну масу, за результатом прогнозу є високо ліпофільними (LogP більш ніж 4). Це означає, що вони добре взаємодіють з гідрофобними ділянками білків-



мішеней, що може забезпечити високу біологічну активність. Недолік можна зазначити низьку розчинність та погане всмоктування у шлунково-кишковому тракті [162].

Сполуки 3.27 та 3.35 (дод. Б, табл. Б 1) характеризуються високою полярною поверхнею (TPSA  $\sim 198 \text{ \AA}^2$ ) і кількома донорами водневих зв'язків. Це сприяє селективності до ферментів і рецепторів, хоча й обмежує проникність. Завдяки цьому сполуки можуть бути цінними для цільових ферментних мішеней [162].

Іміноестери 3.25, 3.26 та 3.31, (дод. Б, табл. Б 1) виступають як найбільш «druglikeness» молекули: нижча молекулярна маса, краща розчинність, LogP близько 2-2,5 і біодоступність 0.55. Це найсильніші кандидати для подальшого розвитку, особливо для оральних лікарських форм [162].

Сполуки 3.28, 3.29, 3.33, 3.34, 3.36 (дод. Б, табл. Б 1) демонструють баланс між ліпофільністю й розчинністю [162]. Вони менш ідеальні за «drug-like» правилами, але можуть стати стабільними лідами для SAR-досліджень, з можливістю оптимізації під конкретні мішені. Найбільш перспективними для перорального застосування серед даного ряду є сполуки 3.7, 3.25, 3.26 та 3.31, адже вони мають кращу розчинність і найвищу прогнозовану біодоступність.

Резюмуючи варто відзначити, що нітрили 3.5, 3.11, 3.12 є актуальними БАР для парентеральних форм або цільової доставки, завдяки сильній ліпофільності та очікувано високій афінності до білків-мішеней. Сполуки 3.9, 3.10, 3.25, 3.28, 3.32-3.36 можна розглядати як потенційні ліди для подальшої оптимізації, оскільки вони демонструють баланс параметрів [162].

Частина молекул (зокрема сполука 3.4) має потенціал корисної дії для периферичних мішеней, завдяки активному виведенню Р-gp, що обмежує проникнення у ЦНС. Таким чином вищезгадані похідні 1,2,4-тріазолу з естерною або іміноестерною групою містить кілька дуже перспективних кандидатів для подальшого розвитку, і головний акцент доцільно робити на сполуках придатних для орального застосування (сполуки 3.7, 3.25, 3.26 та 3.31), залишаючи найбільш ліпофільні як резерв для парентеральних форм або



для формування стійких гідрофобних взаємодій між фрагментами молекули та біологічними мішенями, що сприяє підвищенню ліпофільності й потенційному посиленню мембранопроникності сполук[162].

Нижче наводимо аналіз, який узгоджується баченням штучного інтелекту (Grok 3) стосовно відповідності сполук принципам лікоподібності. Загальний висновок: жодна сполука не відповідає повноцінно принципам лікоподібності для пероральних препаратів. Усі сполуки мають низьку GI-абсорбцію та високу TPSA ( $>159 \text{ \AA}^2$ ), що вказує на їх прогностично низьку біодоступність. Багато сполук також перевищують M 500 та LogP 5, отже за результатом прогнозу мають погану розчинність і є субстратами P-гр. Ці сполуки, ймовірно, потребують оптимізації або призначені для неперорального застосування (наприклад, ін'єкційного).

Таким чином результати аналізу ADME-розрахунків отриманого ряду синтетичних похідних 3,5-*bic*(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу зроблені дослідниками та за допомогою штучного інтелекту є дещо східними. Подальше проведення *in vitro* та, можливо *in vivo* досліджень збільшить об'єм інформації стосовно впливу синтезованих речовин на потенційні та реальні біологічні системи, отже остаточний висновок буде зроблено за результатами остаточних даних.

#### 4.2 Прогнозування гострої токсичності 3,5-*bic*(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних

Прогнозування токсикологічних властивостей нових хімічних структур, як окремий аспект *in silico* досліджень сьогодні є одним з ключових напрямів доклінічних досліджень. Розробка інноваційних лікарських засобів та біологічно активних молекул неможлива без раннього визначення їхньої потенційної небезпеки для організму. Через це сучасна фармацевтична наука активно переходить від традиційних експериментальних методів до



інструментів комп'ютерного аналізу, які дозволяють швидко оцінити токсичність сполук ще до проведення дороговартісних *in vivo* досліджень.

Особливу увагу нині привертають тіопохідні 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу як клас сполук, що за попередніми прогностичними моделями демонструє значну фармакологічну перспективність. Попри активне вивчення їх антиоксидантних, протимікробних та інших біологічних властивостей, питання їхньої гострої токсичності досі залишається недостатньо дослідженим. Саме це може сповільнювати подальший розвиток цих молекул як потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Гостра токсичність є базовим параметром, що визначає безпечність речовини при короткочасному або одноразовому контакті з організмом. Від її оцінки залежить можливість переходу до вивчення токсичних ефектів при багаторазовому введенні, метаболічних шляхів та інших критично важливих характеристик. Класичні токсикологічні випробування, хоча й залишаються «золотим стандартом», характеризуються високою вартістю, значними часовими витратами та потребою у використанні лабораторних тварин, що робить їх малопридатними для первинного відбору великої кількості молекул.

У зв'язку з цим комп'ютерне прогнозування а саме QSAR-моделювання, алгоритми машинного навчання, аналіз структурних дескрипторів – стає ефективною альтернативою. Ці інструменти дозволяють встановити зв'язки між хімічною будовою сполуки та її токсичним профілем, оцінити ймовірні механізми токсичної дії та передбачити рівень ризику без додаткових експериментів. Такий підхід не лише прискорює дослідницький процес, але й сприяє більш раціональному плануванню подальших експериментальних етапів та, що є самим головним дозволяє на даному етапі виключити використання дослідних тварин, що корелюється з сучасними підходами ставлення до них.

Одним з пунктів мети даної дисертаційної роботи є оцінка гострої токсичності тіопохідних 1,2,4-тріазолів за допомогою сучасних обчислювальних методів для більш детального обґрунтування вибору



сполуки-лідера в подальшому. Застосування комп'ютерних моделей дозволяє визначити не лише потенційний рівень токсичності, а й ключові структурні фрагменти, що можуть впливати на небажані властивості молекули. Отримані результати можуть стати підґрунтям для подальшої оптимізації структури цих сполук, спрямованої на підвищення їхньої безпечності та фармакологічної ефективності.

Таким чином, використання *in silico* підходів у токсикометричному аналізі 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їх тіопохідних відкриває можливість значно спростити процес створення нових лікарських засобів на їх основі а також обґрунтувати вибір сполуки-лідера в контексті антиоксидантна (антигіпоксична) активність – безпечність. Таке моделювання дозволяє отримати інформативні та надійні прогностні дані, зменшити потребу в експериментальних випробуваннях і підвищити ефективність всього циклу доклінічних досліджень.

Для оцінювання потенційної токсичності досліджуваних сполук було використано комплекс підходів QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship), реалізованих у програмному середовищі TEST (Toxicity Estimation Software Tool) [167]. Це програмне забезпечення функціонує на основі Chemistry Development Kit – відкритої Java-платформи, яка забезпечує широкий спектр інструментів для моделювання структури та властивостей органічних сполук. TEST дозволяє прогнозувати токсикологічні та фізико-хімічні характеристики речовин, ґрунтуючись виключно на їхній молекулярній будові [168].

У межах роботи були застосовані кілька QSAR-методів:

Ієрархічний підхід. Прогноз для кожної сполуки отримували на основі інтегрального значення декількох моделей, що формувались шляхом класифікації навчальної вибірки методом Уорда [168]. Такий підхід дозволяє групувати структурно подібні молекули та генерувати для кожного кластеру окремі локальні моделі, створені із застосуванням генетичних алгоритмів. Побудова цих моделей виконується до початку прогнозування.



Метод найближчих структурних аналогів [168]. Токсичність оцінювали за середнім значенням показників трьох молекул із навчальної бази, що демонструють найвищий ступінь структурної подібності до сполуки, яка аналізується.

Метод консенсусу [168]. Підсумковий прогноз отримували шляхом усереднення результатів усіх застосованих QSAR-моделей, що підвищує надійність і стабільність оцінок завдяки комбінуванню різних математичних підходів.

Результати комп'ютерного прогнозування 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів [167] 2.7-2.9 (дод. Б, табл. Б 1) вказують на чітку залежність показників токсичності від молекулярних розмірів досліджуваних сполук. Зокрема, встановлено, що 3,5-*bis*(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли демонструють знижені значення токсичності за трьома різними моделями порівняно з метил- та етилзаміщеними аналогами [167]. Така різниця в токсичності, на нашу думку, може бути пов'язана з тим, що збільшення TPSA молекули 3,5-*bis*(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу ускладнює її проникнення крізь біологічні мембрани [167].

Цей висновок підтверджується тим, що великі за розмірами молекули, як правило, мають обмежену здатність до дифузії через клітинні мембрани, що знижує їх біодоступність і, відповідно, токсичність. Зокрема, у випадку 3,5-*bis*(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів просторові ароматичні групи можуть спричиняти стеричні перешкоди, що додатково ускладнює процес проникнення цих сполук у клітини. Даний аналіз іде в розріз з парадигмою визначення лише ADME параметрів. Актуальність дослідження структур на основі похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів підкреслюють розрахунки гострої токсичності.

Результати комп'ютерного моделювання гострої токсичності сполук 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенилен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанділ))диацето(пропан)нітрилів (2.10-2.15) [167] демонструють, що ці речовини мають низький рівень токсичності згідно



0470526784408962

міжнародної класифікації OECD (Організації економічного співробітництва та розвитку), що узгоджена з GHS (Глобальною гармонізованою системою класифікації та маркування хімічних речовин). Відповідно до цієї класифікації, зазначені сполуки належать до IV класу токсичності, що свідчить про їхню низьку токсичність ( $LD_{50}$  в межах від 300 до 2000 мг/кг). Такий токсикологічний профіль вказує на можливість їх безпечнішого використання в порівнянні з більш токсичними сполуками інших класів (зокрема похідних гетероциклічних систем), що може бути важливим у контексті їхнього потенційного застосування в різних галузях хімічної та фармацевтичної промисловості.

Крім того, в процесі аналізу даних щодо токсикометричних досліджень синтезованих сполук було встановлено, що експериментальних даних щодо їхньої гострої токсичності на сьогодні не існує. Це свідчить про відносну новизну та унікальність цих сполук, а також підкреслює необхідність подальших експериментальних досліджень для більш детальної оцінки їхніх властивостей. Відсутність інформації про токсичність у доступних джерелах робить ці речовини цікавими об'єктами для подальшого дослідження, оскільки їх потенціал залишається недостатньо вивченим, і можливе використання може залежати від результатів майбутніх експериментальних робіт.

Найоптимальніші показники гострої токсичності при речовин при їх пероральному введенні продемонструвала сполука 2.14, що є 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфан-диіл))дипропан динітрилом [167]. 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис(метилен))добензойні кислоти (2.16-2.18) та 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))диацетатні кислоти (2.19-2.21) [167] продемонстрували розрахунковий рівень гострої токсичності в діапазоні 521,49 - 2232,2 мг/кг (дод. Б, табл. Б 1). Це свідчить про те, що алкілування тіонів органічними кислотами має призводити до незначного підвищення



047052678440962

середнього значення гострої токсичності отриманих сполук порівняно з вихідними тіонами (2.7-2.9, дод. Б, табл. Б 1). Однак, варто відзначити, що це підвищення є незначним і не перевищує рівень токсичності, характерний для помірно токсичних речовин згідно із класифікацією токсичності, що зазначена вище.

Цікавою є залежність між токсичністю та молекулярною масою досліджуваних сполук. У випадку з кислотами (2.19-2.21) встановлено зворотну кореляцію: найвищі показники токсичності продемонстрували сполуки з більшою молекулярною масою. Цей факт вказує на потенційний вплив розміру молекули, для сполук даного класу та їх структурних особливостей на біодоступність і фармакокінетику речовин, що в свою чергу впливає на їх токсикологічний профіль. Такі результати свідчать про те, що алкілування тіонів (2.7-2.9) галогенорганічними кислотами сполук [156] може бути ефективним підходом для модифікації властивостей сполук за токсичним профілем, проте підвищення молекулярної маси спричиняє збільшення токсичності, що потребує подальшого підтвердження або спростування. Подальші дослідження з метою оптимізації структури та молекулярної маси можуть допомогти в зниженні токсичності при збереженні або навіть покращенні біологічної активності отриманих речовин.

Найбільш безпечною сполукою з серії кислот 2.16-2.21 за розрахунковими параметрами стала 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатна кислота 2.21 з розрахунковим показником LD<sub>50</sub> для лабораторних щурів 1699.68 мг/кг при пероральному введенні [167].

Етерифікація 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот (2.16-2.18) та 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (2.19-2.21) етанолом або *n*-пропанолом (дод. Б, табл. Б 2) демонструє незначне зниження показників гострої токсичності отриманих сполук. Це підтверджує знайдену раніше



047052678440962

представниками нашої школи закономірність щодо впливу молекулярної маси сполуки та її TPSA на показники гострої токсичності, які деякою мірою є протиположними дослідженням [162]. В межах гомологічного ряду синтезованих сполук також було встановлено чітку залежність між збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга і рівнем токсичності. Зі збільшенням кількості метиленових груп (-CH<sub>2</sub>-) у бічному ланцюзі токсичність сполук послідовно зростає. Варто додати, що в попередніх дослідженнях [168] вивчення адсорбційної здатності сполук 1,2,4-тріазолінового ряду та кореляція отриманих результатів з показниками токсичності сполук є додатковим тому підтвердженням. Обговорювана закономірність може бути пояснена також збільшенням гідрофобності молекул і, відповідно, їхньою здатністю проникати крізь біологічні мембрани, що підвищує біодоступність і токсичність. Сполуки 3.1-3.6 та 3.7-3.12 мають низький рівень токсичності згідно класифікації ОЕСР (Організація економічного співробітництва та розвитку, котра забезпечує гармонізацію міжнародної класифікації токсичності, що використовується при оцінці безпеки хімічних сполук і лікарських субстанцій).

Для іміноестерів 3.31-3.36 (дод. Б, табл. Б 2) жодна з використаних прогностичних моделей не надала результату, за рахунок складності структур їх молекул. Спираючись на досвід попередніх досліджень [168] вважаємо, що показники гострої токсичності сполук даного класу мають знаходитись на рівні або мають бути вищими в порівнянні зі складними естерами (3.1-3.12).

Дослідження як естерів так і іміноестерів 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)bis(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))bis(сульфандиіл))bis(метилен))-дибензойних кислот та 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)bis(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))bis(сульфандиіл))диацетатних кислот відкриває нові можливості для встановлення зв'язку між їхньою хімічною структурою, токсичністю та біологічною активністю. Це дозволяє не лише більш глибоко розуміти механізми дії цих сполук, але й розробляти математичні моделі для прогнозування їхньої поведінки в організмі. Таким чином, структурна



модифікація молекул на основі отриманих даних може бути важливим кроком для оптимізації фізико-хімічних та фармакологічних властивостей цих сполук [167].

Зокрема, встановлення залежності «будова-токсичність-біологічна дія» сприяє більш раціональному вибору молекул-кандидатів для подальших біологічних досліджень і тестування їхньої потенційної фармакологічної активності. У цьому контексті оптимізація структури дозволить визначити сполуки, які можуть бути заявлені як оригінальні лікарські засоби з покращеними терапевтичними та безпечнішими характеристиками, що є важливим етапом на шляху до створення нових лікарських препаратів.

Подальші дослідження в цьому напрямку можуть допомогти не тільки у визначенні токсикологічних ризиків, але й у розробці більш ефективних хімічних структур з передбачуваними фармакологічними ефектами [167]. Крім того одним із пунктів задач даної роботи полягає у експериментальному визначенні показника гострої токсичності сполуки-лідера, що дозволить провести кореляцію між отриманими прогностичними показниками та реальними результатами.

#### 4.3 Дослідження антиоксидантної активності 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних

Оксидативний стрес давно розглядають як один із центральних механізмів ушкодження клітин, який супроводжує значну кількість патологічних станів (від серцево-судинних і нейродегенеративних хвороб до інфекційних процесів та метаболічних порушень). У звичайних умовах активні форми кисню виконують роль природних регуляторів клітинної функції, беруть участь у передачі сигналів, імунних реакціях, контролі апоптозу. Проте коли їх утворення перевищує компенсаторні можливості організму, запускається ланцюг ушкоджень, що охоплює білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Відновити нормальний баланс у таких ситуаціях



надзвичайно складно, тому пошук нових ефективних антиоксидантів залишається актуальним і з наукового, і з практичного погляду.

У сучасній фармацевтичній науці особливу увагу привертають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Цей гетероциклічний фрагмент давно зарекомендував себе як перспективна основа для створення біологічно активних молекул [169]. Він проявляє здатність до утворення стабільних комплексів з іонами металів, бере участь у перенесенні електрона та виступає ефективним елементом у структурі антиоксидантів. Похідні 1,2,4-тріазолу демонструють широкий спектр фармакологічної активності за рахунок комплексної цитопротекції, що робить їх помітними кандидатами для пошуку специфічних агентів, здатних впливати на ключові прояви оксидативного стресу.

Серед таких структур за комплексом попередніх досліджень виражену зацікавленість формують похідні 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів [169]. Їх будова поєднує одразу декілька потенційних фармакофорних фрагментів, кожен із яких потенційно може брати участь у нейтралізації вільних радикалів. Фенольна група виступає класичним донором атома водню, тіольні групи здатні взаємодіяти з реактивними кисневими формами й утворювати стабільніші радикали, а 1,2,4-тріазольні цикли сприяють стабілізації проміжних структур і можуть бути залучені до хелатування металів, що каталізують пероксидацію ліпідів. Така «комбінована» природа робить ці сполуки особливо цікавими з точки зору потенційно синергічної антиоксидантної дії [156].

Незважаючи на те, що структура похідних 1,2,4-тріазолу активно вивчається у фармацевтичній хімії, саме поєднання фенольного фрагмента з двома меркаптотріазольними залишками поки що недостатньо досліджене. Наявні відомості стосуються здебільшого окремих представників цього ряду, а узагальнених даних про те, як замісник *R* (в нашому випадку це, метильний, етильний чи фенільний) впливає на антиоксидантний потенціал, поки що немає. З хімічної точки зору саме замісник може визначати ступінь стабілізації



радикальних форм або змінювати ліпофільність молекули, а це, у свою чергу, впливає і на механізм взаємодії з вільними радикалами, і на проникність через мембрани.

Крім того, тіольні похідні 1,2,4-тріазолу вже показували значні перспективи як агенти з антигіпоксичними й мембраностабілізуючими властивостями [11, 13, 168]. Вплив цих структур на мітохондріальні процеси, здатність впорядковувати структуру ліпідних шарів та гальмувати надмірне утворення АФК робить їх потенційно корисними у терапії патологій, де оксидативний стрес відіграє ключову роль. Це дає підстави припускати, що 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли можуть мати не лише антиоксидантну, а й комплексну цитопротекторну дію.

Сучасні тенденції у фармакології зміщуються в сторону мультитаргетних препаратів молекул, здатних діяти одночасно на декілька патогенетичних ланок. Структура досліджуваних сполук якраз відповідає такій концепції: тіольні та фенольні групи забезпечують різні шляхи нейтралізації радикалів, а 1,2,4-тріазольні фрагменти – можливість впливати на метал-індуковані процеси окиснення. У порівнянні з традиційними антиоксидантами (токоферол, аскорбінова кислота, кверцетин) такі комбіновані молекули можуть бути більш стабільними, мати кращу розчинність або стійкість до окиснення, що є важливим при створенні фармацевтичних субстанцій.

Попри потенційну цінність цих сполук, системних експериментальних робіт із дослідження їх антиоксидантної активності досі дуже мало. Бракує зокрема порівняльних даних щодо дії різних замісників, недостатньо досліджено механізми антиоксидантної дії і практично відсутні комплексні оцінки, які включали б моделі ліпідної пероксидації, реакції донорства протона, аналіз утворення супероксидного аніону чи DPPH-тест. У цьому контексті актуальною є також інтеграція комп'ютерних методів, зокрема QSAR-аналізу, досліджень електронної структури, оцінки ADME-профілю та молекулярного моделювання механізмів перенесення електрона. Це дозволяє



отримати більш цілісне уявлення про властивості сполук ще до проведення широкомасштабних біологічних досліджень.

Отже, вивчення антиоксидантних властивостей 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіпохідних є не лише логічним продовженням розвитку хімії тріазолів, але й відповідає сучасним потребам фармацевтичної науки. Такий напрям дозволяє: відкрити нові перспективні структури з потужною антиоксидантною дією; встановити фундаментальні закономірності «структура – властивості» для цього класу сполук; визначити роль замісника *R* у формуванні механізму дії; створити потенційну базу для подальшої розробки лікарських засобів комплексної антиоксидантної та протекторної дії.

Усе це підкреслює актуальність і наукову значущість даної роботи, а також її потенціальний внесок у загальну стратегію пошуку нових засобів для корекції оксидативного стресу.

Визначення здатності сполук нейтралізувати вільні радикали проводили за допомогою DPPH-методу, використовуючи стабільний радикал 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразил (DPPH) [156]. Для цього точну навеску досліджуваної речовини розрахункової концентрації 0,001 М розчиняли у 25,00 мл ДМСО у мірній колбі, доводили об'єм до позначки та ретельно змішували. Із цього розчину відбирали 1,00 мл, переносили у 10,00 мл мірну колбу, знову додавали ДМСО до мітки (одержуючи розчин 0,0001 М) та перемішували. Далі 2,00 мл отриманого розчину переносили у пробірку та змішували з 2,00 мл 0,0001 М розчину DPPH у метанолі (Sigma-Aldrich, Germany), після чого пробірку щільно закривали. Суміш струшували і залишали інкубуватися у темряві при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого реєстрували оптичну густина при 516 нм.

Для контролю використовували розчин, що містив 2,00 мл DPPH (0,1 мМ) та 2,00 мл метанолу, а роль стандарту виконувала аскорбінова кислота. Антиоксидантну активність виражали у відсотках інгібування за формулою:



$$\% \text{ антиоксидантної активності} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \cdot 100,$$

де  $A_0$  – величина поглинання досліджуваного розчину;  $A_1$  – коефіцієнт поглинання досліджуваного зразка. Вимірювання проводили у водно-органічних середовищах із реєстрацією максимуму поглинання при 516 нм на спектрофотометрі Lambda 365 (виробництва Perken Elmer, США).

Отримані результати визначення антиоксидантної активності (дод. Б, табл. Б. 3) підтверджують нашу теорію стосовно АОА потенціалу 3,5-*біс*(5-меркапто-4-*R-4H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіпохідних: значення сягають понад 70 %. При цьому коефіцієнт поглинання DPPH змінюється у діапазоні від 0,25 до майже 0,91. Такий інтервал є типовим для DPPH-методу й підтверджує, що між відсотком інгібування та оптичною густиною існує чітка обернена залежність: чим більше сполука нейтралізує радикал, тим «блідшим» стає розчин і тим нижчим є значення коефіцієнт поглинання  $A$ .

Якщо подивитись на вибірку в цілому, то більшість зразків демонструє активність на рівні 35–55 %, тобто знаходяться поблизу значення аскорбінової кислоти, яке у цьому досліді становить 51,28 % при коефіцієнті поглинання 0,6847 (дод. Б, табл. Б. 3). На цьому фоні виділяється група сполук, які значно перевищують еталон за здатністю знешкоджувати DPPH-радикал. Серед найбільш активних – сполука 2.9 (вихідний дитіон з фенільним радикалом в 4 положення ядра 1,2,4-тріазольного цикла), речовини 3.2, 3.5 (представляють клас естерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот), сполука 3.30 (пропановий іміноестер 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатної кислоти) та 3.33 (метиловий іміноестер 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))дипропанової кислоти), причому для трьох з них (3.2, 3.5 і 3.33) активність перевищує 67 % (дод. Б, табл. Б. 3).

Найсильнішим антиоксидантом серед усієї серії стала сполука 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-



047052678440962

діл))*bis*(сульфандііл))*bis*(метилен))добензоат) [156]. Її активність – 72,38 %, а коефіцієнт поглинання 0,2517 (дод. Б, табл. Б. 3), що свідчить про майже повне руйнування DPPH-радикалу у розчині. Для порівняння: у аскорбінової кислоти  $A = 0,6847$ . Тобто сполука 3.5 «очищує» розчин від радикалу майже втричі інтенсивніше. Якщо ж порівнювати у відсотках інгібування, різниця становить приблизно 21% що є дуже суттєвою перевагою для синтезованої сполуки.

Причини такої високої активності добре узгоджуються зі структурою сполуки 3.5. Молекула фактично складається з кількох потужних антиоксидантних центрів, які працюють у комплексі. По-перше, фенольна гідроксильна група в центральному кільці є класичним донором атома водню. По-друге, два 1,2,4-тріазольні цикли, заміщені фенільними групами, значно розширюють  $\pi$ -систему й здатні стабілізувати утворений радикал через делокалізацію електронної густини. По-третє, сульфуровмісні містки можуть залучатися до взаємодії з радикалами – такі фрагменти часто поведуться як «пастки» для вільних радикалів. Також ароматичні бензоатні залишки додатково підсилюють здатність молекули розподіляти електронну густину після передачі протона або електрона. Загалом така будова створює сприятливі умови для швидкої та багатоканальної взаємодії з радикальною частинкою.

Сполуки 3.2 та 3.33, які за активністю наближаються до сполуки лідера (71,19 % і 67,98 % відповідно), також мають дуже низькі значення коефіцієнта поглинання  $A = 0,2625$  та  $0,2918$ . Це непрямо підтверджує, що саме поєднання фенільних замісників та сірковмісних фрагментів у структурі 1,2,4-тріазолів є визначальним для підвищення антиоксидантного потенціалу 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних.

На відміну від них, лінія менш активних сполук (особливо тих, де активність нижча за 25 %) характерно має високі значення  $A =$  від 0,73 до 0,91. Це одночасно вказує і на слабкість їхніх антиоксидантних центрів, і на те, що вони не можуть ефективно стабілізувати власний радикал або швидко передавати атом водню. Причини можуть критися як у менш вираженому



0470526784401962

кон'югованому ефекті, так і у стеричних перешкодах, що заважають безпосередній взаємодії з DPPH [156].

Зведений аналіз показує, що сульфозаміщені структури мають більшу перспективу як антиоксидантні агенти ніж незаміщені 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли. Серед 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів є один яскраво виражений лідер (сполука 2.9), тоді як сульфозаміщені похідні містять одразу кілька сильних антиоксидантів. Це дозволяє припустити, що саме структурні мотиви цієї серії – зокрема фенільзаміщені тріазоли й розширена  $\pi$ -система є найперспективнішими для подальшого оптимізаційного синтезу.

У підсумку можна сказати, що сполука 3.5 (3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфанди-іл))-*bis*(метилен))добензоат) є беззаперечним лідером серед досліджених похідних і демонструє антиоксидантну активність, яка не просто перевищує аскорбінову кислоту [156], а суттєво випереджає її як за глибиною відновлення DPPH, так і за швидкістю нейтралізації радикалу (що опосередковано впливає зі значення A). Структурні особливості сполуки 3.5 полягають в поєднанні фрагмента фенолу, фенільзаміщених тріазолів, сірковмісних містків і бензоатних фрагментів які очевидно працюють комплексно, забезпечуючи ефект синергії. Це дозволяє вважати сполуку 3.5 перспективним лід-компаундом, який цілком заслуговує на подальше більш детальне вивчення на моделях *in vivo* в умовах оксидативного стресу та досліджень механізмів дії.

4.4 Дослідження *in vivo* гострої токсичності діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензоату

Попередній *in silico* аналіз сполуки-лідера 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензоата), який включав оцінку ADME-параметрів та прогноз



гострої токсичності за допомогою моделей QSAR, показав досить обнадійливі результати. Зокрема, розрахункові значення oral rat LD<sub>50</sub> для перорального введення становили 2071,33 мг/кг (прогностичні значення за методом найближчого сусіда); 822,37 мг/кг (прогноз за значенням ієрархічного методу) та 1305,14 мг/кг (прогноз за значенням методу кунсенсусу), що відповідає діапазону log<sub>10</sub>(моль/кг) близько 2,57 – 2,97. Такий інтервал доз свідчить про відносно низьку гостру токсичність, тобто сполука з високою ймовірністю належить до малотоксичних або помірно токсичних речовин за прийнятими токсикологічними класифікаціями. Іншими словами, з точки зору чисто розрахункових даних, сполука 3.5 виглядає як сполука з прийнятним запасом безпеки при одноразовому пероральному впливі.

Разом із тим, навіть сприятливі *in silico* прогнози не можуть замінити експериментальне визначення гострої токсичності *in vivo*. QSAR-моделі, на яких базуються зазначені розрахунки, навчені на референтних наборах сполук, що не завжди повністю охоплюють структурні особливості 1,2,4-тріазольних похідних із розгалуженою ароматичною та сірковмісною системою, як у випадку сполуки 3.5. Комп'ютерний прогноз дає орієнтовну оцінку класу небезпеки, але не враховує цілу низку критичних моментів: можливе утворення реактивних метаболітів, особливості біотрансформації в організмі, вплив на життєво важливі органи-мішені (печінка, нирки, ЦНС), а також індивідуальну чутливість біологічних систем.

Крім того, ADME-розрахунки, які вказують на потенційно прийнятний фармакокінетичний профіль (пероральна абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення), одночасно підкреслюють необхідність токсикологічної перевірки: якщо сполука добре всмоктується і має достатню біодоступність, вона не лише може ефективно реалізовувати антиоксидантну дію, а й за несприятливих умов проявляти системні токсичні ефекти. Тобто саме ті властивості, які роблять сполуку 3.5 перспективною з фармакологічної точки зору, потребують додаткового контролю з боку безпеки.



047052678440962

На цьому тлі рішення про проведення досліджень гострої токсичності *in vivo* для сполуки-лідера 3.5 є логічним і методологічно виправданим продовженням *in silico* етапу. Експеримент на лабораторних тваринах дозволить: перевірити достовірність розрахункових значень LD<sub>50</sub>; уточнити клас небезпеки речовини за реальними біологічними даними; виявити можливі клінічні прояви інтоксикації (неврологічні, кардіоваскулярні, з боку ШКТ тощо); визначити безпечний діапазон доз для подальших підгострих і хронічних досліджень.

Підсумовуючи, можна сказати, що *in silico* оцінка гострої токсичності та ADME-профілю для сполуки 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоату) сформувала позитивне підґрунтя і показала відсутність грубо вираженого токсикологічного ризику, однак не знімає потреби у повноцінному доклінічному тестуванні. Саме тому проведення досліджень гострої токсичності *in vivo* розглядається як необхідний наступний крок, який дозволить підтвердити або скоригувати комп'ютерний прогноз і створити надійний фундамент для подальшої фармакологічної розробки цієї сполуки як перспективного антиоксидантного кандидата та для вивчення антигіпоксичної дії.

Для вивчення гострої токсичності була обрана методика OECD Guideline 423 (Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method) [171]. Дана методика є офіційною методикою Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), яка використовується для визначення гострої токсичності хімічних речовин та лікарських субстанцій. Метод відноситься до альтернативних, тобто таких, що зменшують кількість тварин, скорочують тривалість дослідження та підвищують етичність токсикологічних випробувань.

Відтворена модель використана для оцінки діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоату при внутрішньошлунковому введенні. Методика базується на покроковій процедурі з використанням мінімальної кількості



тварин (3 щури на етап) для визначення токсичності та класифікації речовини за Глобально гармонізованою системою (GHS).

Об'єктом дослідження виступала сполука 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоат), яка сформувала науковий інтерес до подальшого вивчення антигіпоксичної дії за рахунок перспективних розрахункових показників гострої токсичності.

Досліди проводились на здорових не вагітних щурах самках лінії Wistar (оскільки вони зазвичай більш чутливі ніж самці) віком 8-12 тижнів вагою 180-210 г.

Щури голодували перед введенням (їжа утримувалась на ніч, вода – доступна). Після введення їжу утримують ще на 3 – 4 години, за умов:

- температура: 22°C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ).
- вологість: 50 – 60% (мін. 30%, макс. 70%).
- освітлення: 12 годин світла/12 годин темряви.
- годування: стандартний лабораторний корм, необмежений доступ до питної води.
- адаптація: тварини акліматизуються в клітках протягом щонайменше 5 діб перед дозуванням.

Розчин досліджуваної сполуки вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда. Водний розчин досліджуваної сполуки готували безпосередньо перед введенням для збереження стабільності протягом періоду використання.

Для кожного етапу використовувались три тварини. Рівень дози, який був використаний, як початкова доза становив 5 мг/кг з подальшим збільшенням дози згідно схеми експерименту (5, 50, 300 і 2000 мг/кг маси тіла) (табл 4.1). При смертності (0-1 тварина) в групі проводили повторне (контрольне) введення тієї ж дози перед переходом до наступного рівня дози для підтвердження валідності отриманих результатів при першому введенні.



0470526784401962

Щури спостерігалися індивідуально протягом перших 30 хвилин після введення, періодично протягом перших 24 годин (особлива увага в перші 4 години), щоденно протягом 14 діб.

Відповідно до результатів, при дозах 5 та 50 мг/кг смерті тварин не спостерігались, а ні при первинному, а ні при контрольному введенні, при дозі 300 мг/кг була відмічена смертність однієї тварини в першому введення даної дози, при контрольному введенні смертність тварин не спостерігалась. При дозі 2000 мг/кг при первинному введенні відбулась смерть 2 таврин, Таким чином, підтвердилось рівень 4 класу токсичності на рівні ЛД<sub>50</sub> 1000 мг/кг [171].

Таблиця 4.1

Результати експерименту *in vivo* з визначення гострої токсичності сполуки 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиїл))біс-(метилен))добензоат)

Група	Доза, мг/кг			
	5 мг/кг	50 мг/кг	300 мг/кг	2000 мг/кг
Первинне введення сполуки 3.5	0	0	1	2
Контрольне введення	0	0	0	

При спостереженні за щурами не було виявлено наступних зовнішніх ознак: зміни шкіри, шерсті, очей, слизових оболонок в усіх групах при дозах (5, 50 та 300 мг/кг).

При спостереженні поведінкових реакцій відмічалася зміна соматомоторна активності (зменшення рухової активності та поява сонливості в першу добу після введення), відстуні: тремор, судоми, слиновиділення, діарея, летаргія та кома при дозі 2000 мг/кг.

Вимірювання маси тіла відбувалась перед введенням, щотижня протягом 14 діб та при завершенні експерименту. Під час зважування зміна маси тіла знаходилась в межах похибки 5 %.



047052678441962

В якості висновку до проведеного дослідження варто відзначити, що показник  $LD_{50}$  водного розчину діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоату (сполука 3.5) при внутрішньошлунковому введенні становить 1000 мг/кг що дозволяє класифікувати його, як малотоксичну речовину та відноситься до IV класу токсичності «GHS Category».

Як було зазначено вище, розрахункові значення oral rat  $LD_{50}$  для перорального введення діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоату (сполука 3.5) при внутрішньошлунковому становили 2071,33 мг/кг (прогностичні значення за методом найближчого сусіда), 822,37 мг/кг (прогноз за значенням ієрархічного методу) та 1305,14 мг/кг (прогноз за значенням методу кунсенсусу). Дані, отримані експериментальним шляхом вказують на те, що показник  $LD_{50}$  сполуки 3.5 при внутрішньошлунковому введенні становить 1000 мг/кг. Такий результат дуже близький до прогностичного методу за значенням ієрархічного методу та значенням методу кунсенсусу. Отже прогностичні моделі є доволі точними та, що саме головне, не передбачають використання лабораторних тварин.

4.5 Дослідження антигіпоксичної дії діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоату

Синтезована в рамках виконання дисертаційної роботи сполука 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоат), яка продемонструвала найвищу антиоксидантну активність серед досліджених похідних, є перспективним кандидатом для подальшого фармакологічного вивчення, зокрема щодо можливих антигіпоксичних властивостей. Проведення такого дослідження є логічно обґрунтованим з кількох наукових позицій.



По-перше, антигіпоксична активність значної частини речовин тісно пов'язана з їх здатністю переривати вільнорадикальні реакції, стабілізувати клітинні мембрани та зменшувати інтенсивність оксидативного стресу. Гіпоксія, незалежно від її етіології, супроводжується накопиченням активних форм кисню, порушенням роботи мітохондрій і виснаженням антиоксидантних резервів клітини. Сполука 3.5 продемонструвала надзвичайно високу здатність нейтралізувати вільні радикали, що суттєво перевищує активність аскорбінової кислоти. Така властивість дає підстави припускати, що молекула може пом'якшувати окисне ураження тканин у умовах гіпоксії, зберігаючи структурну та функціональну цілісність клітин.

По-друге, у структурі сполуки 3.5 поєднані декілька фрагментів, які характерні для відомих антигіпоксантів: ароматичні системи, 1,2,4-тріазольні гетероцикли та сірковмісні містки. Гетероцикли групи 1,2,4-тріазолу часто зустрічаються в молекулах із вираженим антигіпоксичним потенціалом, оскільки вони можуть впливати на енергетичний метаболізм, активність мітохондріальних ферментів та мембранозалежні процеси. Сірковмісні фрагменти, у свою чергу, здатні взаємодіяти з SH-групами білків та запобігати окисній деградації ключових ферментних систем. Комбінування цих структур у межах однієї молекули створює передумови для мультимодального механізму антигіпоксичної дії, де антиоксидантний ефект підсилюється мембраностабілізуючими та енергопротекторними властивостями.

По-третє, попередні *in silico* ADME та токсикологічні розрахунки свідчать про прийнятний рівень безпечності сполуки та потенційно достатню біодоступність для системної дії. Розрахункові значення LD<sub>50</sub> (800-2000 мг/кг) дозволяють віднести речовину до класу помірно токсичних, що не обмежує можливість її фармакологічного використання. Дані визначення показника гострої токсичності остаточно визначило цей показник на рівні 1000 мг/кг. Це створює основу для подальших експериментів *in vivo*, у яких можна оцінити вплив сполуки на виживання організму у стані гіпоксії, толерантність до кисневого дефіциту та зміни метаболічних показників.



Також в сучасній фармакології антигіпоксичний ефект нерідко виявляється саме у сполук із потужною антиоксидантною активністю. Класичним прикладом є тіотриазолін – який також є похідним 1,2,4-тріазолу, який поєднує антиоксидантні та антигіпоксичні властивості. Певна структурна подібність окремих фрагментів сполуки 3.5 до відомих представників цієї групи посилює припущення про можливість аналогічної фармакологічної дії.

В якості проміжного висновку варто зазначити, що, проведення досліджень антигіпоксичної активності для сполуки-лідера (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензоата) є цілком виправданим. Її здатність активно нейтралізувати вільні радикали, структурні передумови для впливу на енергетичний метаболізм, наявність сірковмісних та тріазольних фрагментів, а також задовільний прогноз токсичності вказують на високу ймовірність отримання вираженого антигіпоксичного ефекту. Результати такого дослідження дадуть змогу оцінити потенціал цієї молекули вже не лише як антиоксиданту, а можливо як комплексного кардіо- та нейропротектора, що істотно підвищує її цінність як перспективного фармацевтичного кандидата.

У патогенезі гіпоксії центральної нервової системи ключеве значення відводять підвищеній чутливості нервових клітин до дефіциту кисню, який виникає після ішемії. Корекція зазначених станів в комплексній терапії потребує обов'язкового застосування препаратів антигіпоксичної дії. Отже, здатність сполуки, що застосовується як антидепресант, підвищувати стійкість нейронів до нестачі кисню може покращувати клінічну картину перебігу депресивних розладів за рахунок стабілізації метаболічних процесів у нервових клітинах.

Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-335 грам. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до питної водогінної води в режимі природного освітлення «день і ніч» [172, 173]. Дослідження проводили згідно з



«Правилами доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [174]. При роботі з лабораторними тваринами користувалися положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних або інших наукових цілях (Страсбург, 18.03.1986) [173].

Антигіпоксичну активність досліджували під час моделювання нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, котру відтворювали розміщенням щурів у скляних камерах об'ємом (1,33 дм<sup>3</sup>) [174].

Препарати порівняння вводили внутрішньошлунково у тому ж режимі, що і досліджувану сполуку, при цьому мексидол вводили у дозі 100 мг/кг («Мексикор», ТОВ «ЗДРАВОО», Україна).

Щури були розподілені на 3 групи (1 контрольна, 2 група досліджувана речовина та 3 група мексидол):

1-й групі (6 тварин) внутрішньошлунково вводили фізіологічний розчин;

2-й групі (6 тварин) внутрішньошлунково вводили досліджувану речовину діетил 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенилен)біс(4-фенил-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандеіл))біс(метилен))дібензоату (сполука 3.5) у дозі 100 мг/кг;

3-й групі (6 тварин) внутрішньошлунково вводили препарат порівняння (мексидол) у дозі 100 мг/кг.

Статистичну обробку первинних даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2013 та SPSS 21.0. Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за Т-критерієм Стьюдента (для незалежних виборок). Нормальність розподілу встановлювалась графічним методом.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986).

В результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 4.2), що показник тривалості життя при нормобаричній гіпоксії становив 51,50 хв. в контрольній групі та під впливом досліджуваної сполуки становив 70,17 хв., що



047052678440962

перевищувало тривалість життя щурів в контрольній групі на 36,25 % та на 10,21 % в порівнянні з препаратом порівняння (мексидолом).

При статистичній обробці даних встановлено, що показники досліджуваної сполуки мали високу достовірність в порівнянні з контрольною групою ( $p \leq 0,001$ ) та були достовірними в порівняно з мексидолом ( $p \leq 0,05$ ).

Препарат порівняння (мексидол) також збільшував тривалість життя щурів в порівнянні з контрольною групою на 23,62 % (63,67 хв), данні були достовірні по відношенню до контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця. 4.2

Показник тривалості життя щурів під впливом сполуки 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензоат) та препарату порівняння «мексидол»

Група	Доза	Тривалість життя, хв	$\Delta\%$ , в порівнянні з контролем
контроль		51,50 $\pm$ 3,34	
мексидол	100 мг/кг	63,67 $\pm$ 1,83*	23,62 %
сполука 3.5	100 мг/кг	70,17 $\pm$ 2,13**/**	36,25 %

примітки: \* - достовірність ( $p \leq 0,05$ ) по відношенню до контролю;

\*\* - достовірність ( $p \leq 0,05$ ) по відношенню до препарату порівняння.

В дослідженні продемонстровано, що сполука 3.5 (діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензоат) виявляє виражену антигіпоксичну дію. Такий ефект можна пояснити наявними антиоксидантними властивостями та нейтралізацією вільних радикалів, що утворюються в умовах гіпоксії, ймовірно сполука 3.5 сприяє збереженню структурної та функціональної цілісності нейронів. Отримані дані вказують на перспективність використання досліджуваної сполуки для корекції патогенетичних механізмів гіпоксичних уражень центральної нервової системи та розширюють розуміння фармакологічних властивостей цієї сполуки.



047052678441962

Сполука 3.5 виявляє виразну антигіпоксичну дію при нормобаричній гіпоксії з гіперкапнією, при чому переважає препарат порівняння мексидол на 10,21 %. Подальші дослідження сполуки 3.5 є перспективними в напрямку вивчення антиоксидантної, нейропротекторної та анксиолітичної дії.

У підрозділі 4.1 було описано, що сполука 3.5 (дод. Б, табл. Б1) характеризується значною ліпофільністю та великою молекулярною масою, що ускладнює її ефективне пероральне всмоктування. Зазначено було, що така будова підвищує імовірність її стабільного зв'язування з глибокими гідрофобними ділянками білкових мішеней. З огляду на це подібні структури можуть розглядатися як перспективні прототипи для створення парентеральних лікарських форм або для систем із цілеспрямованою доставкою.

Незважаючи на прогнозовано відносно низьку пероральну біодоступність, сполука 3.5 продемонструвала виражений антигіпоксичний ефект при внутрішньошлунковому введенні, істотно перевищуючи дію референтного препарату мексидолу. Така розбіжність з *in silico* ADME-розрахунками може пояснюватися властивою сполучі високою ліпофільністю, схильністю до інтеграції в біомембрани та селективним накопиченням у мітохондріальних структурах, що дозволяє реалізувати фармакодинамічний ефект навіть при відносно невисоких плазмових концентраціях. Таким чином, обмеження, прогнозовані ADME-моделями, стосуються насамперед пероральної абсорбції, але не перешкоджають прояву значущої антигіпоксичної активності в умовах внутрішньошлункового введення

Така кореляція даних підкреслює вдало обраний вектор проведених досліджень та акцентує вивчити взаємодію з основними мішенями що відповідають за адаптацію до гіпоксичних станів на клітинному рівні, а саме: міоглобіном людини (PDB ID: 1H2K), пролілгідроксилазою з доменом 2 (PHD2, PDB ID: 2G19) та проліл-4-гідроксилазою (PHD2, PDB ID: 3EML).



4.6 Якісна оцінка залежності біологічної активності від структури діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату

Діючи як сполука-лідер, діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоат (сполука 3.5) продемонструвала високий антиоксидантний і антигіпоксичний потенціал на фоні низької токсичності, та перспективність як кандидат для подальшої фармакологічної розробки. Проте для глибшого розуміння механізмів його біологічної дії необхідним етапом є проведення молекулярного докінгу, який дозволяє встановити можливі мішені взаємодії сполуки на молекулярному та клітинному рівнях.

Обґрунтувати це можна тим, що антиоксидантна та потенційна антигіпоксична активність не зводиться виключно до прямої взаємодії з вільними радикалами. У багатьох випадках такі сполуки впливають на роботу ключових ферментних систем, зокрема супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, циклооксигеназ, NO-синтаз або ферментів мітохондріального дихального ланцюга. Проведення докінгового вивчення дозволить визначити найбільш імовірні біологічні мішені, з якими сполука 3.5 може взаємодіяти, та з'ясувати, чи сполука діє шляхом модифікації активних центрів ферментів, інгібування або активації певних білкових каскадів.

Також складна просторова структура сполуки 3.5, що включає фенольний центр, два фенілзаміщені 1,2,4-тріазольні цикли та сірковмісні містки, створює умови для різноманітних типів міжмолекулярних взаємодій – гідрофобних,  $\pi$ - $\pi$  стекінгових, водневих зв'язків, а також донорно-акцепторних контактів через атоми Нітрогену й Сульфуру. Докінгові моделі дозволяють кількісно оцінити [175, 176], які саме фрагменти молекули роблять найбільший внесок у зв'язування та чи існують «вузлові точки» взаємодії, критичні для активності. Це важливо для можливого подальшого



цілеспрямованого модифікування структури з метою посилення дії або оптимізації фармакокінетичних властивостей.

Окрім цього докінг дозволяє перевірити гіпотези щодо механізмів антигіпоксичної дії, які можуть включати вплив на ферменти енергетичного обміну (наприклад, сукцинатдегідрогеназу або компоненти комплексу I мітохондрій). Якщо діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоат демонструє високу спорідненість до таких мішеней у моделі докінгу, це стане вагомим аргументом на користь її подальшого експериментального вивчення в умовах гіпоксії.

Отримані дані можуть слугувати основою для оцінки SAR-закономірностей (structure – activity relationships). У поєднанні з антиоксидантною активністю, результатами ADME-моделювання та токсикологічними прогнозами докінг дає змогу сформувати більш повну картину фармакологічного профілю молекули. Це може суттєво скоротити кількість необхідних *in vivo* експериментів і дозволяє сконцентрувати увагу на найбільш перспективних напрямках дослідження.

Докінгові дослідження є невід'ємною частиною сучасної доклінічної розробки відповідно до принципів *in silico* – *in vitro* – *in vivo*, рекомендованих міжнародними стандартами (OECD, EMA, FDA). Включення цього етапу у вивчення сполуки 3.5 забезпечує її науково обґрунтоване позиціонування як молекули з потенційно багатовекторною фармакологічною дією [175, 176].

Отже, проведення молекулярного докінгу для діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс-(метилен))добензоату є важливим і необхідним кроком, що дозволить не лише припустити ймовірні білкові мішені, але й пояснити механізми його антиоксидантної та антигіпоксичної активності, визначити SAR-закономірності та підготувати ґрунт для подальших експериментальних досліджень.



На першому етапі з метою визначення механізму антигіпоксичної активності було обрано три ферменти, які відіграють критично важливу роль у клітинній адаптації до гіпоксії та окислювального стресу: міоглобін людини (PDB ID: 1H2K), пролілгідроксилаза з доменом 2 (PHD2, PDB ID: 2G19) та проліл-4-гідроксилаза (PHD2, PDB ID: 3EML). Такий вибір ферментів обґрунтований їхньою ключовою участю у підтримці кисневого гомеостазу та редокс-балансу клітини.

Результати молекулярного докінгу показали, що діетил 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))-біс(метилен))дибензоат (сполука 3.5) займає умовний активний карман міоглобіну людини (PDB ID: 1H2K), який є гемовмісним білком, який забезпечує транспорт та зберігання кисню в м'язах. Модель комплексу виявляє утворення гідрофобних контактів типу  $\pi$ -алкіл між фенільними фрагментами ліганду та боковими ланцюгами залишків ILE A: 135 і MET A: 191. Крім того, виявлено потенційні  $\pi$ -катионні взаємодії із сусідніми позитивно зарядженими амінокислотними залишками, а саме: ARG A: 33, ARG A: 143, LYS A: 99 та LYS A: 214, які реалізуються як з фенільними фрагментами, так і з 1,2,4-тріазольним синтоном (рис. 4.1). Досліджуваний ліганд також формує міжмолекулярний водневий зв'язок з THR A: 97, прогнозовано може виникнути з Оксигеном карбонільної групи естерного фрагменту. Мінімальна енергія зв'язування комплексу склала - 3,4 ккал/моль.

Весь спектр окреслених зв'язків свідчить про можливе стабільне фіксування ліганду в активному центрі білка, що може бути пов'язано з потенційною антигіпоксичною активністю досліджуваної сполуки.

За результатами молекулярного докінгу встановлено, що взаємодія досліджуваного діетил 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))дибензоату з проліл-гідроксилазою з доменом 2 (PHD2, PDB: 2G19), яка є ключовим ферментом, залученим до механізмів клітинної адаптації до гіпоксії, може реалізовуватися за участю різнотипних міжмолекулярних взаємодій.

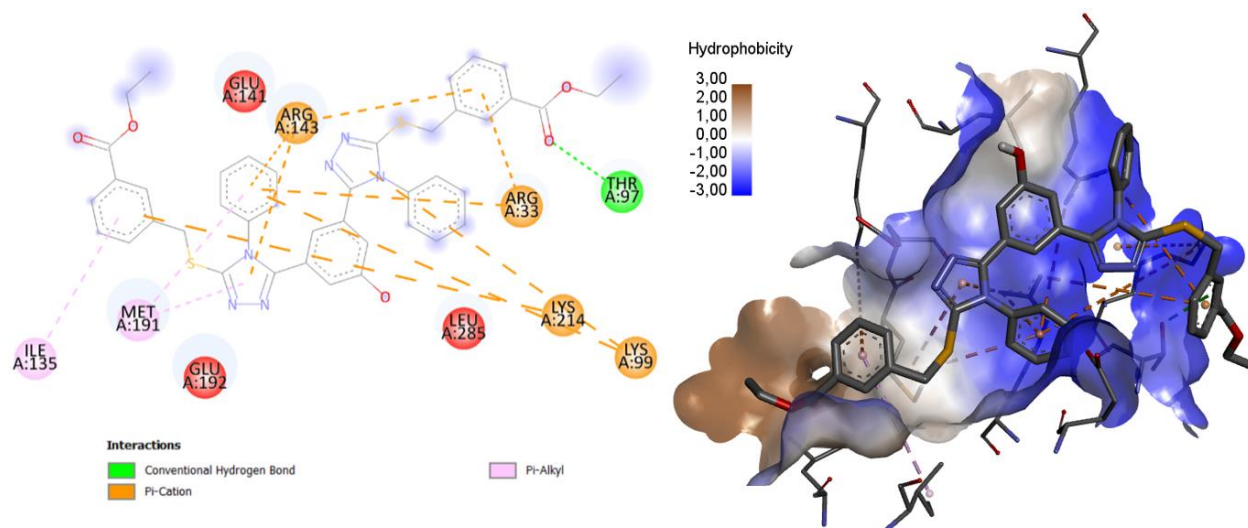


Рисунок 4.1 Візуалізація активного центру та взаємодії досліджуваного ліганду (сполуки 3.3) у комплексі з міоглобіном людини (PDB ID: 1H2K)

Зокрема, виявлено алкільні контакти між метильною групою естерного фрагмента та залишками LEU A: 343, ILE A: 327, VAL A: 376 і VAL A: 311, а також  $\pi$ -алкільні взаємодії, у яких залишки MET A: 299, VAL A: 241 і VAL A: 311 координуються як із фенільними, так і з 1,2,4-тріазольними фрагментами. Крім того, встановлено  $\pi$ -донорний водневий зв'язок із залишком TYR A: 310, що безпосередньо взаємодіє з 1,2,4-тріазольним синтоном, та  $\pi$ -аніонні й  $\pi$ -катионні взаємодії, у яких залишки ARG A: 322, ARG A: 383 і ASP A: 315 координуються з фенільними замісниками тріазольних фрагментів. Додаткову стабілізацію комплексу забезпечують взаємодії типу C–H $\cdots$ O між залишком GLN A: 329 і лігандом, а також міжмолекулярні водневі зв'язки між Оксигенами естерної групи досліджуваної сполуки та залишками GLN A:239 і VAL A:311. Сукупність виявлених зв'язків свідчить про наявність стабільної фіксації ліганду в активному центрі ферменту PHD2, що може бути пов'язано з його потенційною антигіпоксичною активністю. Сукупність виявлених взаємодій свідчить про надійну фіксацію ліганду в активному центрі ферменту PHD2, що потенційно зумовлює його антигіпоксичну активність. Мінімальна енергія зв'язування комплексу становить - 7,9 ккал/моль, що відповідає середньому рівню афінності та свідчить про можливу біологічну значущість



взаємодії. Як референс-препарат було обрано роксадустат, мінімальна енергія зв'язування становить - 8,5 ккал/моль, що цілком корелює з результатом, одержаним для досліджуваної сполуки.

Роксадустат формує комплекс із проліл-4-гідроксилазою (PHD2) завдяки поєднанню різнотипних взаємодій: координаційний зв'язок з каталізаторним іоном  $Fe^{2+}$  забезпечує специфічне інгібування ферменту, водневі зв'язки з полярними залишками (наприклад, TYR A: 310, HIS A: 313, GLU A: 317, рис. 4.2) стабілізують орієнтацію ліганду,  $\pi$ - $\pi$  та  $\pi$ -алкільні контакти між ароматичними кільцями ліганду та залишками TRP A: 129, PHE A: 124, TYR A: 310 або алкільними групами з гідрофобними амінокислотами (LEU A: 87, VAL A: 46, ALA A: 50) додають Ван-дер-Ваальсової стабілізації,  $\pi$ -катіонні взаємодії з позитивно зарядженими залишками LYS або ARG сприяють фіксації ліганду в активному центрі, а гідрофобні контакти з неполярними залишками, такими як LEU A: 87, VAL A: 46, ILE A: 143 та MET A: 299, підтримують правильну орієнтацію молекули і додатково підсилюють афінність комплексу. Таким чином, наявність спільних рис у структурі референс-препарату та досліджуваного ліганду, таких як, комбінація  $\pi$ -взаємодій, водневих зв'язків та гідрофобних контактів, наявність плоских ароматичних фрагментів та наявність високоелектронегативних атомів в структурі, дозволяє припустити високу схожість механізмів фармакологічної дії.

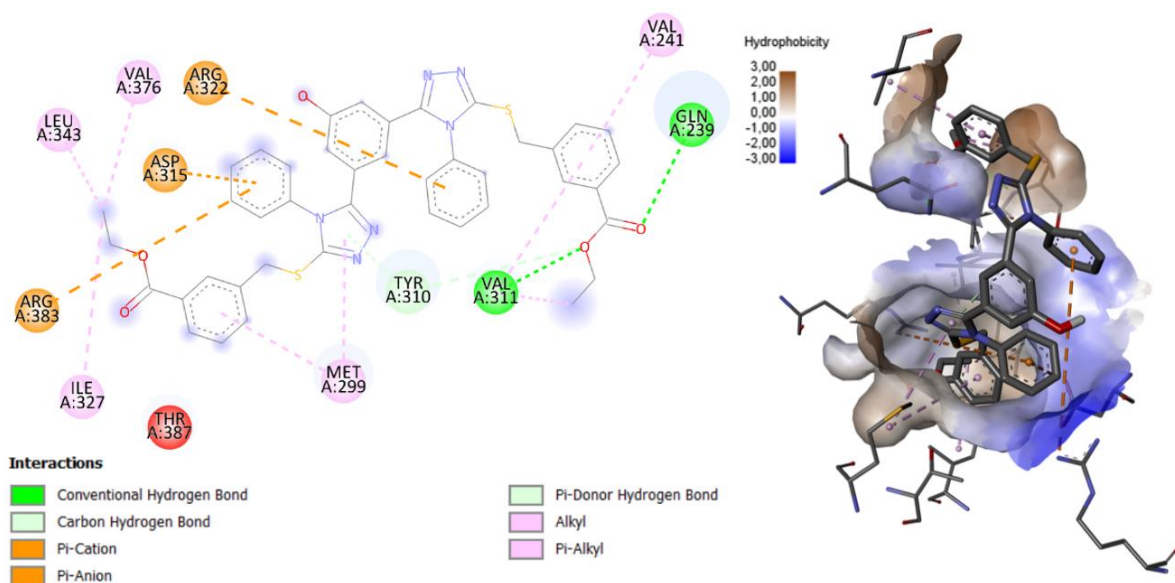


Рисунок 4.2 Візуалізація активного центру та взаємодії досліджуваного ліганду у комплексі з пролілгідроксилазою з доменом 2 (PHD2, PDB: 2G19)

Результати молекулярного докінгу діетил 3,'(((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-дил))бис(сульфандиїл))бис(метилен))-добензоату (сполука 3.5, рис. 4.3) демонструють можливість потенційного зв'язування з активним сайтом проліл-4-гідроксилази людини (PHD2, PDB ID: 3EML). Зазначений фермент контролює експресію генів, відповідальних за адаптацію клітин до низького вмісту кисню, включно зі стимуляцією ангиогенезу, еритропоезу та гліколізу. У моделі комплексу прогнозується формування  $\pi$ -алкільних взаємодій із гідрофобними залишками ALA A: 54, LEU A: 87 та VAL A: 46, які координуються як із фенільними, так і з 1,2,4-тріазольними фрагментами ліганду. Додатково, з високою ймовірністю, утворюються  $\pi$ -Сульфурні взаємодії із залишками CYS A: 28 (за участю 1,2,4-тріазольного синтону) та TRP A: 129 (за участю атома Сульфуру), а також  $\pi$ -катіонна взаємодія із залишком LYS A: 122, яка реалізується між фенільним замісником, безпосередньо приєднаним до 1,2,4-тріазольного кільця, та позитивно зарядженою групою амінокислоти. Крім того, із певною ймовірністю прогнозується взаємодія типу  $\pi$ - $\sigma$  із залишком ALA A: 50, що відображає слабку гідрофобну взаємодію між алкільною групою амінокислоти

та ароматичною системою ліганду. Мінімальна енергія зв'язування комплексу становить - 5,3 ккал/моль, що відповідає середньому рівню афінності між лігандом і білковою мішенню та свідчить про можливу біологічну релевантність взаємодії.

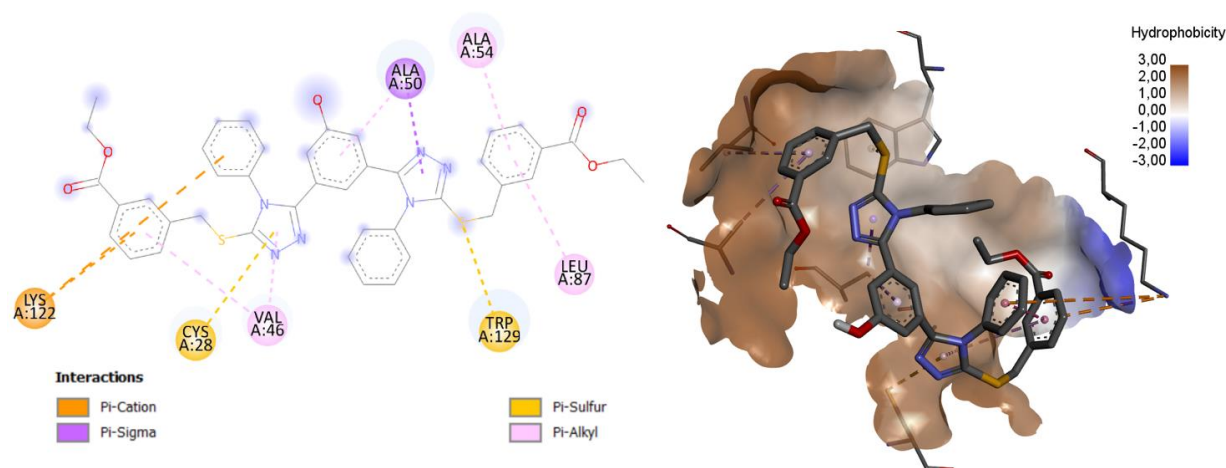


Рисунок 4.3 Візуалізація активного центру та взаємодії сполуки 3.5 у комплексі з проліл-4-гідроксилазою людини (PHD2, PDB ID: 3EML).

За результатами молекулярного докінгу встановлено, що досліджуваний діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-триазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензоат (сполука 3.5) утворює стабільний комплекс із цитохромом *c* пероксидазою (PDB ID: 2X08 рис. 4.4). Виявлено низку нековалентних взаємодій, серед яких ван-дер-Ваальсові контакти із залишком PHE A: 276, карбон-гідрогенний зв'язок із залишком LYS A: 264 (формується з метиленовим фрагментом етоксигрупи),  $\pi$ -катионні та  $\pi$ -аніонні взаємодії за участю GLU A: 267, LYS A: 268, ARG A: 130 та LYS A: 264 (формується з усіма фенільними фрагментами та 1,2,4-триазоловим синтоном), а також  $\pi$ -алкільні контакти із залишками LYS A: 268, LYS A: 264 та PRO A: 283 (виникає з фенільними фрагментами як пов'язаними з 1,2,4-триазоловим кільцем так і з зв'язаними з Сульфуром через лінкерну метиленову групу). Мінімальна енергія зв'язування комплексу склала 9,4 ккал/моль, що перевищує показник для аскорбінової кислоти (5,3 ккал/моль), яка

використана як референтна сполука. Сукупність цих взаємодій забезпечує формування стабільного комплексу ліганд-білок, що свідчить про потенційну здатність сполуки впливати на активний центр цитохрому *c* пероксидази. Така взаємодія може бути пов'язана з її антигіпоксичною та антирадикальною активністю, оскільки фермент бере участь у каталітичному розщепленні перекису водню та підтриманні клітинного окисно-відновного гомеостазу.

Враховуючі той факт, що більшість зв'язків в моделі докінгу діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфан-диіл))біс(метилен))добензоату до цитохром *c* пероксидази формується з фенільним замісником, можна висловити думку, що наявність даного замісники в структурі похідних 1,2,4-тріазолу може виявитись визначальним для формування антирадикальної активності.

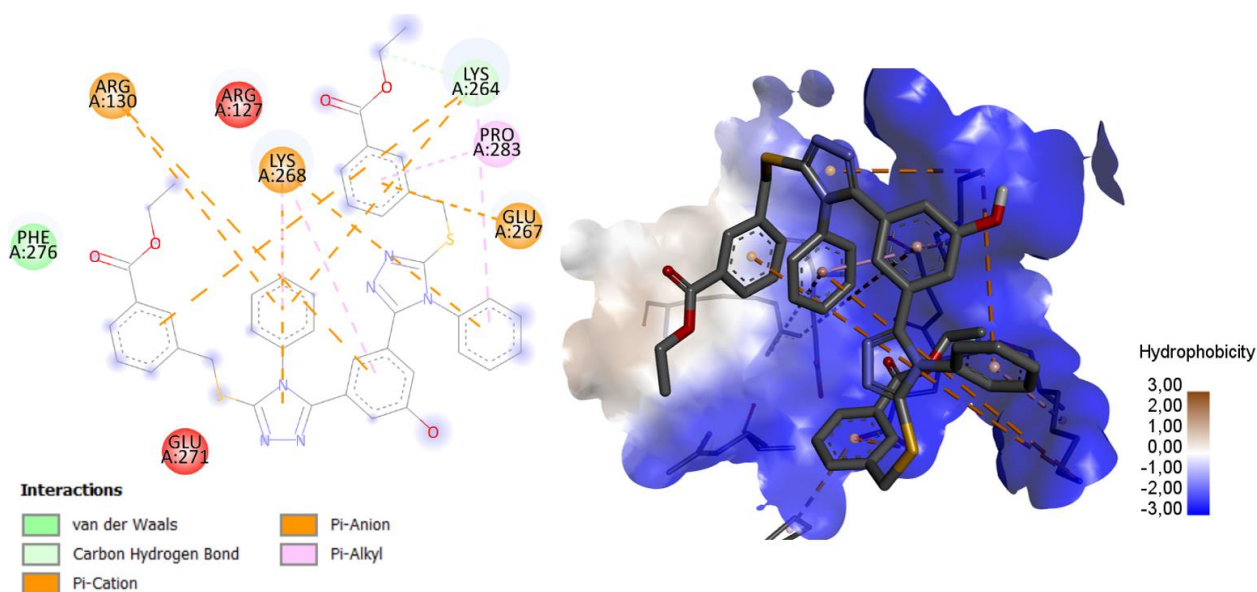


Рисунок 4.4 Візуалізація активного центру та взаємодії сполуки 3.5 у комплексі з цитохромом *c* пероксидазою (PDB ID: 2X08).

За результатами молекулярного докінгу встановлено, що досліджуваний діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфан-диіл))біс(метилен))добензоат утворює в моделі стабільний комплекс

із цитохромом *c* пероксидазою з *C*-сайтом специфічного зв'язування (PDB ID: 1S6V рис. 4.5).

Визначено ряд взаємодій, серед яких домінують  $\pi$ -катионні за участю залишків ARG D: 13 у координації з фенільними фрагментами та за участю залишків LYS B: 5, LYS B: 89, LYS C: 179 у взаємодії з 1,2,4-тріазоловим фрагментом. Залишок LYS B: 89 одночасно формує  $\pi$ -алкільну взаємодію з тріазольним кільцем і водневій зв'язки міжмолекулярного типу, зокрема  $\pi$ -донорного характеру, з карбонільним атомом Оксигену естерного фрагмента. Додатково водневий зв'язок за  $\pi$ -донорним типом посилюється залишками ASP C: 37, які предиктивно визначаються у взаємодії з лінкерним фенільним фрагментом між двома 1,2,4-тріазоловими синтонами. Необхідно також відмітити можливість формування C-H зв'язків за участю залишків LYS B: 89.

Мінімальна енергія взаємодії з активним сайтом цитохром *c* пероксидази з *C*-сайтом специфічного зв'язування (PDB ID: 1S6V) склала - 8,8 ккал/моль.

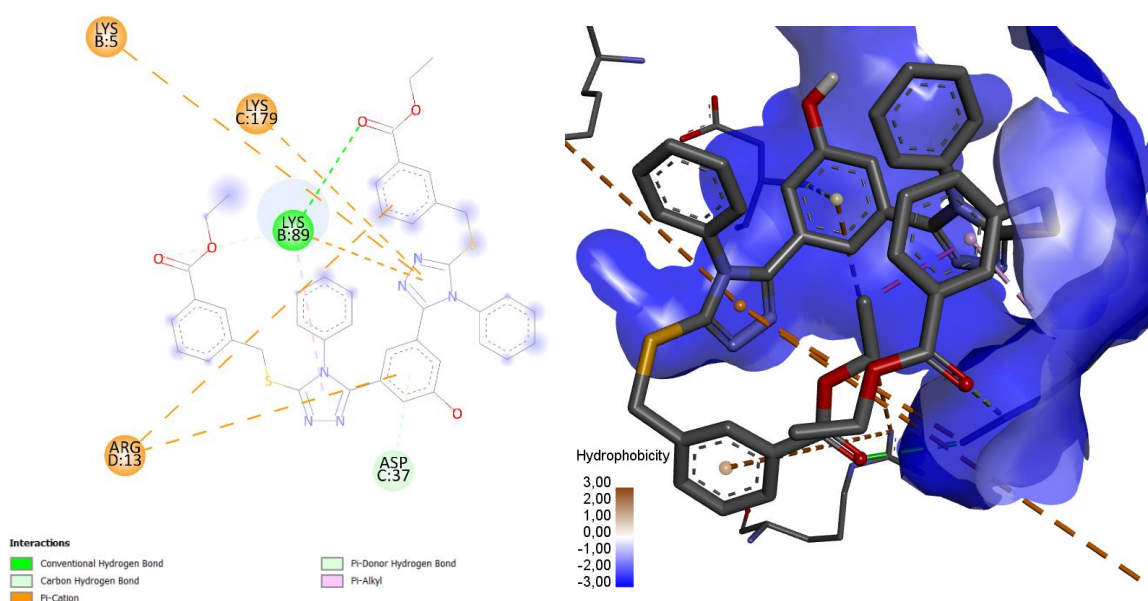


Рисунок 4.5 Візуалізація активного центру та взаємодії досліджуваного ліганду у комплексі з цитохромом *c* пероксидазою з *C*-сайтом специфічного зв'язування (PDB ID: 1S6V).



047052678401962

Проведений молекулярний докінг діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис(метилен))-добензоату до активного центру цитохрому *c* пероксидази з роздільною здатністю 1,7 Å (PDB ID: 2CYP рис. 4.6) предиктивно визначив можливі типи молекулярних взаємодій, за участю яких вірогідно може формуватися вплив на даний фермент. Серед визначених взаємодій найбільш значущими виявилися  $\pi$ -катіонні та  $\pi$ -аніонні контакти, у які залучені залишки ASP A: 224, що координуються як із фенільним, так і з 1,2,4-тріазольним фрагментами ліганду, GLU A: 188, який взаємодіє з фенільним замісником, а також LYS A: 179, що може утворювати подібні  $\pi$ -катіонні зв'язки з ароматичними фрагментами. Додаткову стабілізацію комплексу забезпечують  $\pi$ -алкільні взаємодії за участю залишку PRO A: 190, який координаційно орієнтується поблизу 1,2,4-тріазольного синтону. Також можлива наявність слабого водневого зв'язку типу C–H $\cdots$ N між атомом Гідрогену ароматичного кільця та акцепторними центрами 1,2,4-тріазольного фрагмента.

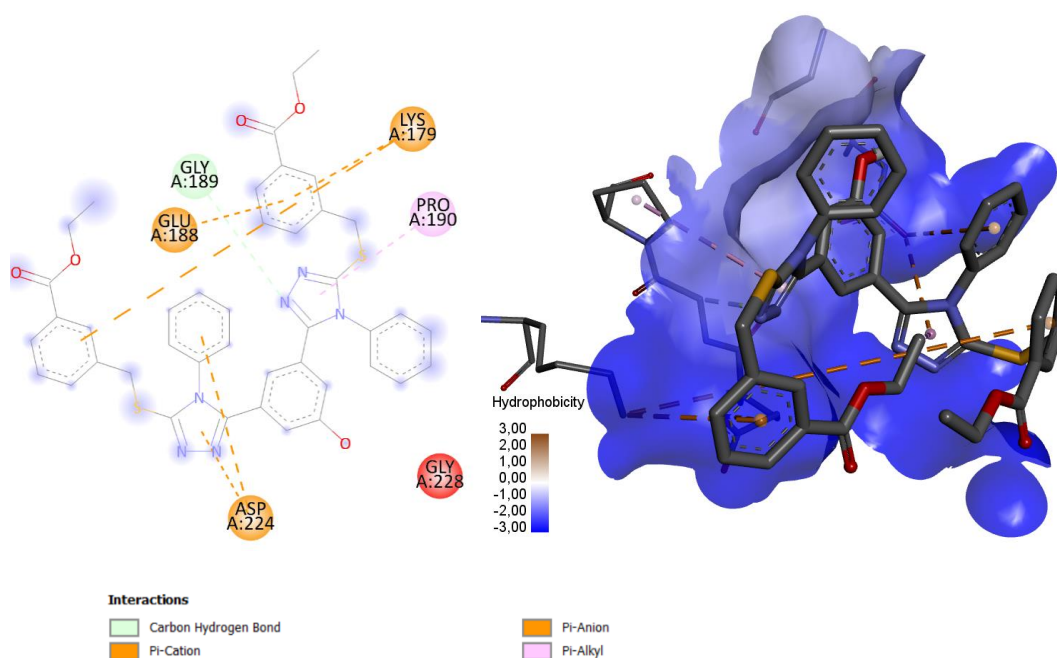


Рисунок 4.6 Візуалізація активного центру та взаємодії сполуки 3.5 у комплексі з цитохромом *c* пероксидазою з роздільною здатністю 1,7 Å (PDB ID: 2CYP)



Мінімальна енергія взаємодії з активним сайтом цитохром *c* пероксидази з роздільною здатністю 1,7 Å (PDB ID: 2CYP) склала - 8,0 ккал/моль, що свідчить про потенційно високу афінність взаємодії та стабільність утвореного комплексу.

За результатами молекулярного докінгу діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис(метилен))-добензоату з різними структурними формами цитохрому *c* пероксидази (PDB ID: 2X08, 1S6V, 2CYP) встановлено, що сполука утворює стабільні комплекси з усіма моделями ферменту. Це свідчить про високу конформаційну узгодженість ліганду з активними або специфічними сайтами зв'язування ферменту. Одержані значення енергії зв'язування (-8,0...-9,4 ккал/моль) є нижчими, ніж для референтної сполуки, а саме: аскорбінової кислоти (-5,3 ккал/моль), що вказує на вищу афінність та потенційно сильнішу здатність досліджуваної сполуки до взаємодії з активним центром цитохрому *c* пероксидази. Враховуючи, що більшість міжмолекулярних контактів формуються за участю фенільних фрагментів, можна припустити, що саме ароматичні системи в структурі досліджуваного похідного 1,2,4-тріазолу є ключовими для реалізації антирадикальної активності.

Проведене *in silico* моделювання засвідчило, що сполука 3.5 – діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис(метилен))добензоат) утворює стабільні комплекси з цитохромом *c* пероксидазою та іншими гемовмісними білками. Структурні фрагменти молекули, а саме: 1,2,4-тріазоловий синтон, фенільний та сульфідний фрагменти, забезпечують широкий спектр нековалентних взаємодій ( $\pi$ -стекингових,  $\pi$ -катионних, водневих,  $\pi$ -алкільних), що зумовлює її високу спорідненість до активних центрів ферментів. Одержані результати вказують на потенційну антиоксидантну та антигіпоксичну активність сполуки, реалізовану через зв'язування з гемопротеїнами та ферментами проліл-гідроксилування. Сукупність даних свідчить про перспективність



047052678440962

подальших *in silico* та *in vitro* досліджень для підтвердження передбаченого механізму дії.



#### 4.7 Висновки

1. В ході дослідження потенційної біологічної дії похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, на першому етапі, було проведено ADME-розрахунки сполук. Аналіз отриманих даних свідчить про потенційну біологічну активність в першу чергу при парентеральному застосуванні.

2. Для всіх похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, що описані в розділі 2 та розділі 3 були застосовані розрахункові QSAR моделі визначення гострої токсичності. Встановлені розрахункові параметри дозволили дати оціночну характеристику молекулам як малотоксичні або помірно токсичні згідно міжнародної класифікації OECD, що в свою чергу робить їх перспективними для подальшого пошуку біологічної дії потенційним БАР та АФІ.

3. Проведено *in vitro* вивчення антиоксидантної дії всіх синтезованих в ході виконання дисертаційної роботи похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Дослідження підтвердило, що даний клас сполук є перспективним в плані пошуку антиоксидантних агентів, зокрема сполука 3.5, що є 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфанди-їл))*bis*(метилен))добензоатом перевищила антиоксидантний ефект кислоти аскорбінової на 21,1%.

4. Проведено дослідження гострої токсичності в умовах *in vivo* сполуки-лідера 3.5 (діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиїл))*bis*-(метилен))добензоата. Встановлена кореляція розрахункових даних ЛД<sub>50</sub> сполуки 3.5 з лабораторними дослідженнями (результат ЛД<sub>50</sub> в умовах *in vivo* склав 1000 мг/кг).

5. На основі проведених в рамках дисертаційної роботи *in silico*, *in vivo* та *in vitro* досліджень, було впроваджено вивчення антигіпоксичної дії сполуки 3.5. Проведене дослідження продемонструвало, що сполука 3.5 (діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиїл))*bis*-(метилен))добензоат виявляє виражену



антигіпоксичну дію, що підтвердило доцільність послідовності виконання досліджень на попередніх етапах та точність розрахункових даних.

6. Проведені дослідження, підтверджені антиоксидантний та антигіпоксичний потенціал сполуки 3.5 дав змогу якісної оцінки залежності біологічної активності від структури. Проведене докінгове *in silico* моделювання засвідчило, що діетил-3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)бис(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))бис(сульфандиіл))бис-(метилен))добензоат утворює стабільні комплекси з цитохромом С пероксидазою та іншими гемовмісними білками, що дає обґрунтовану відповідь на генез антиоксидантної дії вищезгаданої молекули.

*На основі результатів досліджень цього розділу було опубліковано 4 наукові статті [156, 162, 167, 170], 4 наукові тези [163-166].*



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі обґрунтовано та експериментально реалізовано концепцію створення нових біологічно активних агентів на основі 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, за результатом прогнозування токсичності та біологічної дії, розробки та апробації методик синтезу похідних 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, вивчення їх фармакологічного потенціалу методами *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Для поглибленого вивчення рекомендовано діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензоат як перспективний оригінальний антиоксидант з антигіпоксичними властивостями.

1. В результаті аналіз найактуальнішої літератури за останні роки розроблено та оптимізувано методики синтезу ряду 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів на основі яких отримано та охарактеризовано ряд 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиіл))диацето(пропано)нітрилів.

2. Запропоновано ефективний та універсальний синтетичний підхід до одержання 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиіл))диацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензойних кислот, а також серій естерів, солей та іміноестерів на їх основі. Структуру та індивідуальність усіх синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу, зокрема елементним аналізом, ІЧ-спектроскопією, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, ВЕРХ-МС, а також шляхом проведення характерних хімічних перетворень.

3. В результаті *in silico*-аналізу ADME-параметрів встановлено, що частина синтезованих сполук відповідає основним критеріям «правила п'яти» Ліпінські та має сприятливі прогнозовані фармакокінетичні характеристики.



0470526784401962

Водночас більш масивні та високоліпофільні похідні, що виходять за межі цих критеріїв зберігають високу наукову цінність як потенційні антиоксиданти. QSAR-прогнозування гострої токсичності показало, що більшість синтезованих сполук належать до класів малотоксичних або помірнотоксичних речовин і в комплексі дозволило обґрунтовано відібрати найбільш перспективні молекули для подальших біологічних досліджень та експериментів *in vivo*.

4. Експериментально підтверджено антиоксидантну активність 3,5-*bis*(5-меркапто-4-*R-4H-1,2,4*-тріазол-3-іл)фенолів і їх тіопохідних, причому встановлено чітку залежність рівня активності від природи замісника, типу функціональних груп у бічних ланцюгах та ступеня модифікації меркаптогруп. Найвищу активність проявляли сполуки, що містять ароматичні замісники та естерні або іміноестерні фрагменти.

5. У дослідженнях *in vivo* доведено низьку гостру токсичність та виражену антигіпоксичну дію діетил-3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)*bis*(4-феніл-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))*bis*(сульфандиіл))*bis*(метилен))добензоату.

Показано, що дана сполука достовірно підвищує стійкість організму до гіпоксії, за результатами молекулярного докінгу встановлено, що дана молекула здатна до стабільної взаємодії з цитохромом *C* та пероксидазою, що узгоджується з експериментальними даними антиоксидантної активності та підтверджує можливий молекулярний механізм реалізації антирадикальної дії. Для даного активного фармацевтичного інгредієнту розпочато проведення первинної стандартизації та планування поглибленого доклінічного вивчення.

6. З огляду на встановлену ефективність, прийнятний токсикологічний профіль та підтверджений механізм дії, досліджувана сполука може розглядатися як перспективний кандидат для створення засобів фармакологічної підтримки в умовах бойових дій та екстремальних навантажень. Її потенційне застосування може бути спрямоване на профілактику та корекцію гіпоксичних і оксидативних ушкоджень тканин у



0470526784404962

військовослужбовців, що визначає практичну цінність отриманих результатів для розвитку сучасної військової фармакології.



047052678440962

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cretu, O. D., Barbuceanu, S. F., Saramet, G., & Draghici, C. (2010). Synthesis and characterization of some 1, 2, 4-triazole-3 (4H)-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-x-phenylsulfonyl) benzoyl)-4-(4-iodophenyl)-thiosemicarbazides. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(11), 1463–1471. <https://scispace.com/pdf/synthesis-and-characterization-of-some-1-2-4-triazole-3-4h-2fdr82z2u.pdf>
2. Frolova, Y. S., Kaplaushenko, A. H., Ihnatova, T. V., & Kaplaushenko, T. M. (2024). *Synthesis methods of 1, 2, 4-triazole-3-thiones. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(2), 187–196. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.2.302616>
3. Almasmoum, H. A., Almaimani, G., Almai...ed, E. S., Ibrahim, I. A. A., & Saied, E. M. (2025). Synthesis and multi-target antiproliferative evaluation of novel ... against breast cancer: In silico and in vitro mechanistic insights. *RSC Advances*, 15(30), 24769–24790. <https://doi.org/10.1039/d5ra02512e>
4. Tok, F. (2025). *Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of some new 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives*. Turkish Pharmacists' Association Journal. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12628034/>
5. Vicentini, C. B., Manfrini, M., Veronese, A. C., & Guarneri, M. (1998). Synthesis of 4-(pyrazol-5-yl)-1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35(1), 29–32. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350106>
6. Hotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 13(2(33)), 182–186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
7. Kandemir, L., Karakuş, S., Özbaş, S., Rollas, S., & Akbuğa, J. (2022). Synthesis, structure elucidation and cytotoxic activities of 2,5-disubstituted 1,3,4-



thiadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Research in Pharmacy*, 26(4), 941-953. <https://doi.org/10.29228/jrp.192>

8. Ziyaev, A. A., Sasmakov, S. A., Tosh...hirov, O. N., Ziyaeva, M. A., & Begimqulova, D. B. (2025). Synthesis and biological activity of 5-substituted-2, 4-dihydro-1, 2, 4-triazole-3-thiones and their derivatives. *Organics*, 6(3), 41. <https://doi.org/10.3390/org6030041>

9. Karpenko, Y. (2025). Synthesis and tactics of organic synthesis of 6-(5-mercapto-4R-... 2, 4-triazol-3-yl) pyrimidine-2, 4 (1H, 3H)-dione derivatives. *Chemistry Proceedings*, 18(1), 46. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-29-26848>

10. Fan, W., Huang, X., Yu, S., Bian, Q., & Wang, B. (2025). Synthesis and fungicidal activity evaluation of novel triazole-3-thione/thioether derivatives containing a pyridylpyrazole moiety. *Chemistry & Biodiversity*, 22(3), e202402388. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402388>

11. Фролова, Ю. С. (2020). *Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу* (Дисертація доктора філософії). Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна.

12. Kaplaushenko, A. G., Sameliuk, Y. H., Frolova, Y. S., & Ihnatova, T. V. (2021). *Examination of 1,2,4-triazole nucleus: An integrated approach to the search for biologically active substances*. Sherman Oaks, CA: GS Publishing Service.

13. Довбня, Д. В. (2024). *Пошук антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2, 4-, 3, 4-диметоксифеніл)-3H-1, 2, 4-тріазол-3-тіонів* (Doctoral dissertation, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет).

14. Ihnatova, T., Kaplaushenko, A., Frolova, Y., & Pryhlo, E. (2021). Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1, 2, 4-triazoles. *Pharmacia*, 68(1), 129-133. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>

15. Guo, Y.-J., Fu, Z.-Y., She, A.-R., Wang, F., He, C.-X., & Liu, T. (2025). Advances in continuous-flow synthesis of nitrogen-containing heterocycles through



sequence transformations in the past decade (2016–2025). *Asian Journal of Organic Chemistry*, 14(11), e00614. doi:10.1002/ajoc.202500614.

16. Куліш, С. (2025). Синтез та властивості амідів 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти. *Запорізький фармацевтичний форум – 2025: Фармація майбутнього – від сучасного стану до глобальних викликів* (тези доповідей, 20–21 листопада 2025 р., Запоріжжя, с. 77–78). Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

17. Довбня, Д. В., & Каплаушенко, А. Г. (2022). Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-іл) тіо)(ацетатних, пропанових, бензойних) кислот. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* (матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 24–25 листопада 2022 р., Харків). Вид-во НФаУ.

18. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2021). Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 14(1(35)), 12–16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741>

19. Саліонов, В. О., Фурик, О. О., & Будівська, Х. О. (2023). Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей 4-R-5-(5-бромтіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їх оцтових кислот. У *Актуальні проблеми науки, освіти і суспільства: досвід та перспективи* (збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції, 22 лютого 2023 р., Дрогобич, Ч. 2, с. 60–61). ЦФЕНД.

20. Кальченко, В. В., & Щербина, Р. О. (2024). Синтез та дослідження властивостей деяких кислот та ефірів похідних 1,2,4-триазолу. У *Запорізький фармацевтичний форум – 2024* (матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнародною участю, 21–22 листопада 2024 р., Запоріжжя). Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.



21. Семенець, А. П., Сулейман, М. М., Коваленко, С. М., Георгіянц, В. А., & Перехода, Л. О. (2023). Синтез та докінгові дослідження ноотропної дії похідних амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксо-пірролідін-3-іл)-5-тіоксо-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти. У *Modern chemistry of medicines* (міжнародна Internet-конференція, 18 травня 2023 р.).
22. Yi, P., Lin, C., Yi, X., He, P., Wang, T., & Zhang, J. (2024). Trinitromethyl-Substituted 1H-1,2,4-Triazole Bridging Nitropyrazole: A Strategy of Utterly Manipulable Nitration Achieving High-Energy Density Material. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 16(18), 23426–23433. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c04185>
23. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., & Саліонов, В. О. (2025). Вивчення сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, дослідження їх реакційної активності та фармакологічної ефективності (Огляд літератури). *Фармацевтичний журнал*, 80(4). <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.25.03>
24. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю. М. Колесник та ін. Львів : Магнолія 2006, 2021. 283 с. (2-ге видання стереотипне). ISBN 978-617-574-170-2.
25. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4 – тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко та ін. Запоріжжя : Карат, 2016. 187 с. ISBN 978-966-417-125-3.
26. Молекулярний дизайн та хімічні перетворення 5-гетерил-4R-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів : монографія / Ю. В. Карпенко та ін. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. 316 с. ISBN 978-966-417-043-7.
27. Huang, T., Jiang, H., Zhao, Y., He, J., Cheng, H., & Martyniuk, C. J. (2022). A comprehensive review of 1, 2, 4-triazole fungicide toxicity in zebrafish (*Danio rerio*): A mitochondrial and metabolic perspective. *Science of The Total Environment*, 809, 151177. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151177>
28. Kazeminejad, Z., Marzi, M., Shiroudi, A., Kouhpayeh, S. A., Farjam, M., & Zarenezhad, E. (2022). Novel 1, 2, 4-triazoles as antifungal agents. *BioMed Research International*, 2022(1), 4584846. <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>



29. Dong, Y., Li, M., Hao, Y., Feng, Y., Ren, Y., & Ma, H. (2023). Antifungal activity, structure-activity relationship and molecular docking studies of 1, 2, 4-triazole schiff base derivatives. *Chemistry & Biodiversity*, 20(3), e202201107. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202201107>
30. Karnaš, M., Rastija, V., Vrandečić, K., Čosić, J., Kanižai Šarić, G., Agić, D., ... & Molnar, M. (2024). Synthesis, antifungal, antibacterial activity, and computational evaluations of some novel coumarin-1, 2, 4-triazole hybrid compounds. *Journal of Taibah University for Science*, 18(1), 2331456. doi: 10.1080/16583655.2024.2331456.
31. Wu, W., Pan, N., An, J., Chen, H., Fei, Q., Xu, S., ... & Yang, S. (2025). Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives Containing a Benzenesulfonamide Moiety as Potential Antifungal Agents for Controlling Postharvest Soft Rot in Kiwifruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(39), 24549-24560. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c02767>
32. Sun, S., Yan, J., Tai, L., Chai, J., Hu, H., Han, L., ... & Chen, M. (2023). Novel (Z)/(E)-1, 2, 4-triazole derivatives containing oxime ether moiety as potential ergosterol biosynthesis inhibitors: design, preparation, antifungal evaluation, and molecular docking. *Molecular Diversity*, 27(1), 145-157. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10412-w>
33. Guzel, E., Acar Çevik, U., Evren, A. E., Bostancı, H. E., Gul, U. D., Kayış, U., ... & Kaplancıklı, Z. A. (2023). Synthesis of benzimidazole-1, 2, 4-triazole derivatives as potential antifungal agents targeting 14 $\alpha$ -demethylase. *ACS omega*, 8(4), 4369-4384. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07755>
34. Оглобліна, М. В., Бушуєва, І. В., & Парченко, В. В. (2022). Сучасні підходи щодо вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових похідних 1,2,4-триазолу. *Фармацевтичний журнал*, (3), 94-102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11>
35. Wang, J., Shi, H., & Lu, A. (2024). Design, synthesis, and antifungal/anti-oomycete activities of novel 1, 2, 4-triazole derivatives containing



carboxamide fragments. *Journal of Fungi*, 10(2), 160.  
<https://doi.org/10.3390/jof10020160>

36. Fahy, W. D., Zhang, Z., Wang, S., Li, L., & Mabury, S. A. (2025). Environmental Fate of the Azole Fungicide Fluconazole and Its Persistent and Mobile Transformation Product 1,2,4-Triazole. *Environmental Science & Technology*, 59(6), 3239-3251. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c13539>

37. Godge, R. K., Nalawade, A. K., & Kolhe, P. V. (2023). Exploring the Antifungal Potential of 1,2,4-Triazole Derivatives: A Comprehensive Study on Design and Synthesis. *Eurasian Journal of Chemistry*, 28(4 (112)). <https://doi.org/10.31489/2959-0663/4-23-1>

38. Bouamrane, S., Khaldan, A., Alaqarbeh, M., Sbai, A., Ajana, M. A., Lakhlifi, T., ... & Maghat, H. (2024). Computational integration for antifungal 1, 2, 4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chemical Physics Impact*, 8, 100502. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502>

39. Joshi, R., Pokharia, S., Singh, A., Mishra, H., & Singh, K. (2024). Combined experimental and theoretical studies of diorganotin (IV) complexes of 1, 2, 4-triazole based Schiff base: Synthesis, spectroscopic investigation, DFT calculation, antifungal activity. *Journal of Molecular Structure*, 1296, 136824. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.136824.

40. Meng, K., Deng, T., Liu, M., Pu, H., Zhang, Y., Zou, H., ... & Xue, W. (2024). Novel flavonoid derivatives containing 1, 2, 4-triazole Schiff bases as potential antifungal agents: design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 153, 107965. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107965>

41. Hao, Y., Feng, Y., Dong, Y., Ren, Y., Huang, J., Ma, H., ... & Zhang, X. (2024). Synthesis and Antifungal Properties of 1, 2, 4-Triazole Schiff Base Agents Based on a 3D-QSAR Model. *Chemistry & Biodiversity*, 21(5), e202302064. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202302064>

42. Li, Y., Luo, Z., Liu, W., Chen, W., Wang, J., Zhu, G., ... & Fan, L. (2024). Design and Synthesis of Novel Phthalide Derivatives containing 1, 3, 4-



Oxadiazole/1, 2, 4-Triazole Units as Potential Antifungal Agents. *Chemistry & Biodiversity*, 21(3), e202400043. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400043>

43. Li, P., Ran, X. S., Liu, Q., Zhang, F. M., Wang, D., Mei, W. T., & Wang, X. (2025). Design, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity Evaluation of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives Incorporating Sulfone and Thioether Moieties. *Russian Journal of General Chemistry*, 95(10), 2960-2965. DOI: 10.1134/S1070363225603564.

44. Cui, Y., Lin, G., Duan, W., Wu, K., Qin, L., & Li, B. (2023). Synthesis, Antifungal Activity, and DFT Calculation Study of Novel 1-Acyl-5-amino-1, 2, 4-triazole-thioether Derivatives Containing Natural gem-Dimethylcyclopropane Ring Structure. *ChemistrySelect*, 8(13), e202300222. <https://doi.org/10.1002/slct.202300222>

45. Desai, N. C., Shah, K. N., & Dave, B. P. (2023). Design, synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of 1, 2, 4-triazole-thiazolidin-4-one hybrids. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 59(5), 877-886. DOI: 10.1134/S1070428023050184.

46. An, J. S., Hu, S. H., Chen, H. J., Fei, Q., & Wu, W. N. (2025). Synthesis, antifungal and antibacterial evaluation of trifluoromethylpyrimidine derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 2, 4-triazole thioether moieties. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 200(4), 372-382. <https://doi.org/10.1080/10426507.2025.2481121>

47. Стратій, С., Гунчак, В., Васів, Р., Коропецька, Н., & Леськів, Х. (2024). Гостра та хронічна токсичність протигрибкового засобу на основі 1,2,4-тріазолу. *НВ ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки*, 26(116), 149-154. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11622>

48. Gökteş, B., Osmaniye, D., Levent, S., Özkan, B. N. S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2024). Design, synthesis, and investigation of biological activities of new triazole derivatives with antifungal effect. *Journal of Molecular Structure*, 1310, 138277. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138277>



49. Wang, L., Song, X., Cheng, Y. N., Cheng, S., Chen, T., Li, H., ... & Zhou, H. (2024). 1,2,4-Triazole benzamide derivative TPB against *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* as a novel dual-target fungicide inhibiting ergosterol synthesis and adenine nucleotide transferase function. *Pest Management Science*, 80(4), 1717-1727. <https://doi.org/10.1002/ps.7900>
50. Cai, G. R., Li, Z. F., Gong, Y. C., Dong, X., & Cai, W. S. (2024). Synthesis, Crystal Structure and Antifungal Activity of 1-(3, 3-Dimethyl-2-oxobutyl)-N-phenyl-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 46(5), 485-485. DOI: 10.52568/001556/JCSP/46.05.2024.
51. Tian, G., Song, Q., Liu, Z., Guo, J., Cao, S., & Long, S. (2023). Recent advances in 1, 2, 3-and 1, 2, 4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 259, 115603. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115603>
52. Saffour, S., AL-Sharabi, A. A., Evren, A. E., Cankiliç, M. Y., & Yurттаş, L. (2024). Antimicrobial activity of novel substituted 1, 2, 4-triazole and 1, 3-thiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1295, 136675. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136675>
53. Li, J., & Zhang, J. (2022). The antibacterial activity of 1, 2, 3-triazole- and 1, 2, 4-triazole-containing hybrids against *Staphylococcus aureus*: An updated review (2020-present). *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(1), 41-63. <https://doi.org/10.2174/1568026621666211111160332>
54. Rouzi, K., Brandán, S. A., El Houssni, I., Poyraz, E. B., El Hassani, I. A., Dege, N., ... & Karrouchi, K. (2025). 4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol as potent antimicrobial agent: Synthesis, X-ray, antimicrobial activity and computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1320, 139613. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139613>
55. Abd El Salam, H. A., Abo-Salem, H. M., Kutkat, O., Abdel-Aziz, M. S., Montaser, A. S., & El-Sawy, E. R. (2024). Synthesis of 5-heptadecyl-4H-1, 2, 4-triazole incorporated indole moiety: Antiviral (SARS-CoV-2), antimicrobial, and



0470526784401962

molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1303, 137517.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137517>

56. Ahmed, A., Majeed, I. Y., Asaad, N., Ahmed, R. M., Kamil, G. M., & Abdul Rahman, S. (2022). Some 3, 4, 5-trisubstituted-1, 2, 4-triazole synthesis, antimicrobial activity, and molecular docking studies. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(3), 395-401.

57. Kumari, B., Kumar, G., Singh, K., & Mittal, M. (2024). Synthesis, structural and antimicrobial studies of transition metal complexes of a novel Schiff base ligand incorporating 1, 2, 4-triazole and 4-(benzyloxy) benzaldehyde moieties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1010, 123114.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2024.123114>

58. Zhu, L., Tang, S. Y., Chen, D. P., Li, C. P., Shao, L. H., Ouyang, G. P., ... & Li, Z. R. (2023). Synthesis and antibacterial activity of indole 3-substituted-[1, 2, 4] triazole derivatives. *Chemical Papers*, 77(2), 895-907.  
<https://doi.org/10.1007/s11696-022-02393-9>

59. Kalyani, M., Sireesha, S. M., Reddy, G. D., & Padmavathi, V. (2024). Facile synthesis of pyrimidine substituted-1, 3, 4-oxadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives and their antimicrobial activity correlated with molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1312, 138563.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138563>

60. Sabzi, N. A. H., & Al-Mudhafar, M. M. J. (2023). Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of new Schiff bases derived from vanillic acid conjugated to heterocyclic 4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol. *Pharmacia*, 70, 657-663. DOI: 10.3897/pharmacia.70.e104579.

61. Saeed, S., Shahzadi, I., Zahoor, A. F., Al-Mutairi, A. A., Kamal, S., Faisal, S., ... & Zaki, M. E. (2024). Exploring theophylline-1, 2, 4-triazole tethered N-phenylacetamide derivatives as antimicrobial agents: unraveling mechanisms via structure-activity relationship, in vitro validation, and in silico insights. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1372378. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1372378>



62. Šermukšnytė, A., Stasevych, M., Komarovska-Porokhnyavets, O., Zvorych, V., Jakubauskienė, E., Kantminienė, K., & Tumosienė, I. (2024). Novel antimicrobial and antitumor agents bearing pyridine-1, 2, 4-triazole-3-thione-hydrazone scaffold: synthesis, biological evaluation, and molecular docking investigation. *Biomolecules*, *14*(12), 1529. <https://doi.org/10.3390/biom14121529>

63. Kumari, B., Singh, K., & Sharma, A. (2022). Synthesis, crystal structure and molecular docking studies of novel Schiff base ligand 9-(((3-ethyl-5-mercapto/thio-4H-1,2,4-triazole-4-yl) imino) methyl)-anthracene and its complexes with Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II): Comparative spectral, thermo-kinetics, radical scavenging and antimicrobial studies. *Chemical Data Collections*, *38*, 100833. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100833>

64. Yang, L., Ding, M., Shi, J., Luo, N., Wang, Y., Lin, D., & Bao, X. (2023). Design, synthesis, X-ray crystal structure, and antimicrobial evaluation of novel quinazolinone derivatives containing the 1, 2, 4-triazole Schiff base moiety and an isopropanol linker. *Molecular Diversity*, *28*(5), 3215–3224. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10749-w>

65. Mather, J. C., Wyllie, J. A., Hamilton, A., da Costa, T. P. S., & Barnard, P. J. (2022). Antibacterial silver and gold complexes of imidazole and 1, 2, 4-triazole derived N-heterocyclic carbenes. *Dalton Transactions*, *51*(32), 12056-12070. <https://doi.org/10.1039/d2dt01657e>

66. Güven, Ö. Ö., Tahtacı, H., Altanlar, N., & Alıcı, H. (2022). Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity and in Silico Studies of Some Phenyl, Furyl and 1H-1, 2, 4-Triazole Substituted Benzyl and Alkyl Ethers. *ChemistrySelect*, *7*(35), e202202046. <https://doi.org/10.1002/slct.202202046>

67. Gümrükçüoğlu, N. U. R. H. A. N., Imran, M., & Iqbal, I. (2023). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-amino-5-phenyl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. *Istanbul Journal of Pharmacy*, *53*(3), 294-301. doi: 10.26650/IstanbulJPharm.2023.1301086.



68. Rizwan, M., Noreen, S., Asim, S., Liaqat, Z., Ibrahim, H., & Talib, R. (2025). A Comprehensive on Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Substituted-Arylideneamino-5-(5-Chlorobenzofuran-2-yl)-1, 2, 4-Triazole-3-Thiol Derivatives/Schiff Bases. *Journal of Fluorescence*, 35(6), 3733-3761.
69. Ващик, Є. В., Сафонов, А. А., Захар'єв, А. В., Шаповалова, О. В., & Демяненко, Д. В. (2024). Антимікробна активність нової сполуки похідних 1,2,4-триазолу щодо збудників бактеріальних хвороб птиці. *ScienceRise: Biological Science*, 2(39), 17–21. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.311824>
70. Gultekin, E. (2025). Pyridine hybrid 1, 2, 4-triazole-5-thione–Schiff base derivatives: synthesis, characterization, antimicrobial, and antioxidant activity evaluations. *Journal of Sulfur Chemistry*, 47(2), 182–199. <https://doi.org/10.1080/17415993.2025.2594083>
71. Karrouchi, K., Chemlal, L., Taoufik, J., Cherrah, Y., Radi, S., Faouzi, M. E. A., & Ansar, M. H. (2016, November). Synthesis, antioxidant and analgesic activities of Schiff bases of 4-amino-1, 2, 4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety. *Annales pharmaceutiques francaises*, 74(6), 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2016.03.005>
72. Cetin, A., & Geçibesler, I. H. (2015). Evaluation as antioxidant agents of 1, 2, 4-triazole derivatives: effects of essential functional groups. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(6), 120-126. DOI: 10.7324/JAPS.2015.50620.
73. Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagina, M., Kudria, V., & Valentyna, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1, 2, 4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(2), 73-82. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>.
74. Hamoud, M. M., Osman, N. A., Rezq, S., Abd El-wahab, H. A., Hassan, A. E., Abdel-Fattah, H. A., ... & Ghanim, A. M. (2022). Design and synthesis of novel 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264. 7 macrophages. *Bioorganic chemistry*, 124, 105808. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105808>



75. Jawad, W. A., Balakit, A. A., Al-Jibouri, M. N. A., Sert, Y., & Obies, M. (2023). Design, synthesis, characterization, antioxidant, antiproliferative activity and molecular docking studies of new transition metal complexes of 1, 2, 4-triazole as combretastatin A-4 analogues. *Journal of Molecular Structure*, 1274, 134437. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134437>
76. Gültekin, E. (2025). Antimicrobial and antioxidant potential of novel s-alkylated and reduced schiff base 1, 2, 4-triazole derivatives. *Middle East Journal of Science*, 11(2), 212-227. <https://doi.org/10.51477/mejs.1804747>
77. Lao, Y., Huang, P., Chen, J., Wang, Y., Su, R., Shao, W., ... & Zhang, J. (2022). Discovery of 1, 2, 4-triazole derivatives as novel neuroprotectants against cerebral ischemic injury by activating antioxidant response element. *Bioorganic Chemistry*, 128, 106096. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106096>
78. Matta, R., Pochampally, J., Dhoddi, B. N., Bhookya, S., Bitla, S., & Akkiraju, A. G. (2023). Synthesis, antimicrobial and antioxidant activity of triazole, pyrazole containing thiazole derivatives and molecular docking studies on COVID-19. *BMC chemistry*, 17(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00965-8>
79. Saadi, L., & Adnan, S. (2024). Synthesis, Characterization, Molecular docking, Antibacterial Activity, Antioxidant and Anticancer of New 1, 2, 4-Triazole Derivative. *Journal of Kufa for Chemical Sciences*, 3(2), 54-70. <https://doi.org/10.36329/jkcm/2024/v3.i2.12420>
80. Koparir, P., Parlak, A. E., Karatepe, A., & Omar, R. A. (2022). Elucidation of potential anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of some new triazole compounds bearing pyridine-4-yl moiety and cyclobutane ring. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(7), 103957. DOI: 10.1016/j.arabjc.2022.103957
81. Aytemiz, F., & Yüksek, H. (2025). Design, Synthesis and In Vitro Biological Assessment Of Novel 2-[(3-Alkyl/Aryl-4, 5-Dihydro-1h-1, 2, 4-Triazol-5-One-4-Yl) Azomethine]Phenyl 2, 5-Dichlorobenzenesulfonates Molecules as Antioxidant and Antibacterial Agents. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 14(3), 1453-1468. DOI: 10.17798/bitlisfen.1655093.



82. Alkhayyat, I. A. (2024). Synthesis, Characterization, Antioxidant, and Theoretical Studies of the Schiff Base Derivative of (4H-1, 2, 4-Triazole-3, 5-Diamine) and Its Complexes With Co (II) & Cu (II) Ions. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 5(4), 853-863. <https://doi.org/10.51699/cajmns.v5i4.2618>

83. Shnati, A. A., Al-Jibouri, M. N., & Muftin, N. Q. (2025). Synthesis, Characterization, Antimicrobial activity and Antioxidant Activity of Some Metal Complexes with 4-((4-bromobenzylidene) amino)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol. *Journal of the College of Basic Education*, 30(131), 55-80. DOI: 10.35950/cbej.v30i131.13360.

84. Іщук, Л. О. (2024). Дослідження антиоксидантної активності похідних 5-ентіазоло [3, 2-*b*][1, 2, 4] триазол-6 (5H)-ону (Master's thesis, Волинський національний університет імені Лесі Українки).

85. Shakir, R. M., Saoud, S. A., Jasim, H. S., & Hussain, D. F. (2021). Synthesis, antioxidant activity and molecular docking study of 1, 2, 4-Triazole and their corresponding fused rings containing 2-Methylphenol. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 11(2), 501-5011. DOI: 10.25258/ijddt.11.2.47.

86. Özil, M., Tacal, G., Baltaş, N., & Emirik, M. (2020). Synthesis and molecular docking studies of novel triazole derivatives as antioxidant agents. *Letters in Organic Chemistry*, 17(4), 309-320. <https://doi.org/10.2174/1570178616666190828200207>

87. Razzaq, A. S., & Nahi, R. J. (2021). In vitro, evaluation of antioxidant and antibacterial activities of new 1, 2, 3-triazole derivatives containing 1, 2, 4-triazole ring. *Sys. Rev. Pharm*, 12, 8-13.

88. Beyzaei, H., Kudeyani, M. G., Delarami, H. S., & Aryan, R. (2020). Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4, 5-disubstituted 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Journal of Molecular Structure*, 1215, 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>

89. Sicak, Y. (2021). Design and antiproliferative and antioxidant activities of furan-based thiosemicarbazides and 1, 2, 4-triazoles: their structure-activity



relationship and SwissADME predictions. *Medicinal Chemistry Research*, 30(8), 1557-1568. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02756-z>

90. Geetha, B. M., Brinda, K. N., Achar, G., Małeckı, J. G., Alwarsamy, M., Betageri, V. S., & Budagumpi, S. (2020). Coumarin incorporated 1, 2, 4-triazole derived silver (I) N-heterocyclic carbene complexes as efficient antioxidant and antihaemolytic agents. *Journal of Molecular Liquids*, 301, 112352. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112352>

91. Alaşalvar, C., Öztürk, N., Gökce, H., Güder, A., Mentese, E., & Bektaş, H. (2022). Synthesis, structural, spectral, antioxidant, bioactivity and molecular docking investigations of a novel triazole derivative. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 40(14), 6642-6655. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1887764>

92. Hasan, M. M., Ahsan, H. M., Saha, P., Naime, J., Das, A. K., Asraf, M. A., & Islam, A. N. (2021). Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzylidene)-4H-1, 2, 4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes. *Results in Chemistry*, 3, 100115. doi: 10.1016/j.rechem.2021.100115.

93. AL-Tamimi, M. B. W., & Al-Majidi, S. M. (2020). Synthesis, identification of some new 1, 2, 4-triazole derivatives from 6-amino-1, 3-dimethyluracil and evaluation of their molecular docking, Anti-oxidant and experimental. *International journal of health sciences*, 6(S6), 7185-7203. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS6.12019>

94. Sameliuk, Y., Kaplaushenko, T., & Al Zedan, F. (2021). 1, 2, 4-triazole derivatives in medicine and pharmacy and application prospects. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 598-614. Doi: 10.33483/jfpau.885888.

95. Gotsulya, A., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1, 2, 4-triazole. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46(2), 308-321. Doi: 10.33483/jfpau.971602.

96. Tay, N. F., Duran, M., Kayagil, İ., Yurttas, L., Göger, G., Göger, F., ... & Demirayak, Ş. (2022). Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of



pyridyl substituted thiazolyl triazole derivatives. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e191026.  
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/dd8qwskCDP5LCZgMnyNhzhx/?format=pdf&lang=en>

97. Shaalan, H. A., & Nahi, R. J. (2021). Synthesis and In Vitro Antioxidant Activity Study of Some New Azoles Derivatives as Sulfa Drugs. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 11(3), 1107-1111. DOI: 10.25258/ijddt.11.3.78 2021.

98. Sameliuk, Y., Kaplaushenko, A., Nedorezaniuk, N., Ostretsova, L., Diakova, F., & Gutyj, B. (2022). Prospects for the search for new biologically active compounds among the derivatives of the heterocyclic system of 1, 2, 4-triazole. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 175-186. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1019625>.

99. Hajri, A., Alimi, D., Rtibi, K., & Sebai, H. (2021). Novel 6-aryl-7-alkyl/aryl-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a][1, 3, 5] triazine-5 (6H)-thiones, processes for their preparation, characterization and evaluation of their in vitro antioxidant activity. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 35(3), 565-572. <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v35i3.8>

100. Alshamari, A. K., Al-Qudah, M. A., Hamadeh, F., Al-Momani, L. A. A., & Abu-Orabi, S. T. (2022). Synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activities of 1, 2, 4-triazolyl-isoxazole moieties via dehydration reactions of carbohydrazides. *Letters in Organic Chemistry*, 19(3), 228-235. DOI: 10.2174/1570178618666210531095246.

101. Карпун, Є. О., & Парченко, В. В. (2020). Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1, 2, 4-триазол-5-іл) тіо) метил)-4H-1, 2, 4-триазол-3-тіолів. *Фармацевтичний журнал*, 75(6), 56-64. DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.06.



102. Кальченко, В. В., & Щербина, Р. О. (2023). Аналіз біологічного потенціалу похідних 1, 2, 4-триазолу (огляд літератури). *Українські медичні віснi*, (3-4 (96-97)), 19-24. <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.4>
103. Kucheryavyi, Y. M., Kaplaushenko, A. G., & Korzhova, A. S. (2014). Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1, 2, 4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity. *The Pharma Innovation*, 3(1).
104. Pal, M., Wahengbam, S., & Roy, M. (2023). Identification of hypoxia-targeting drugs in the tumor microenvironment and prodrug strategies for targeting tumor hypoxia. In *Hypoxia in Cancer: Significance and Impact on Cancer Therapy* (pp. 369-401). Singapore: Springer Nature Singapore.
105. Majhi, S., & Saha, I. (2022). Visible Light-promoted Synthesis of Bioactive N, N-heterocycles. *Current Green Chemistry*, 9(3), 127-144. <https://doi.org/10.2174/2213346110666221223141323>
106. Jameel, S., Kaur, L., Amin, H., Bhat, S. A., Malik, F. A., & Bhat, K. A. (2025). Design, synthesis and neuroprotective evaluation of nitrogen heterocyclic and triazole derivatives of sarracinic acid. *Natural Product Research*, 39(3), 405-414. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2269464>
107. Liu, X., Luo, J., Chen, J., Huang, P., He, G., Ye, X., ... & Zhang, J. (2024). The Neuroprotection of 1, 2, 4-Triazole Derivative by Inhibiting Inflammation and Protecting BBB Integrity in Acute Ischemic Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(11), e70113. <https://doi.org/10.1111/cns.70113>
108. Liao, L., Jiang, C., Chen, J., Shi, J., Li, X., Wang, Y., ... & Zhang, J. (2020). Synthesis and biological evaluation of 1, 2, 4-triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury. *European journal of medicinal chemistry*, 190, 112114. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112114>
109. Wang, Y., Su, R., Chen, J., Liu, X., Luo, J., Lao, Y., ... & Zhang, J. (2023). Synthesis of 1,3,5-triphenyl-1,2, 4-triazole derivatives and their neuroprotection by anti-oxidative stress and anti-inflammation and protecting



BBB. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 260, 115742.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115742>

110. DOĞAN, A. H. T., Saylam, M., YILMAZ, S., Parlar, S., Ballar, P., & Alptüzün, V. (2025). 3-(1H-pyrazole-1-yl/1H-1,2,4-triazole-1-yl)-N-propananilide Derivatives: Design, Synthesis and Neuroprotectivity Potential Against 6-OHDA Induced Neurotoxicity Model. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 1. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2024.72365>

111. Sarojini, B. K., Manjulaa, P. S., & Rajc, C. G. D. (2015). In vivo neuroprotection study of two 1,2,4-triazole derivatives in *Drosophila melanogaster* Oregon K flies. *Journal of Pharmacy Research*, 9(6), 351-358.

112. Settypalli, T., Chunduri, V. R., Kerru, N., Nallapaneni, H. K., Chintha, V. R., Daggupati, T., ... & Wudayagiri, R. (2019). Design, Synthesis, Neuroprotective and Antibacterial Activities of 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b] 1, 3, 4-thiadiazole Linked Thieno [2, 3-d] pyrimidine Derivatives and In Silico Docking Studies. *ChemistrySelect*, 4(5), 1627-1634. <https://doi.org/10.1002/slct.201803917>

113. Gupta, P., & Sharma, A. (2022). Pharmacological Significance of Triazoles and Tetrazoles in Neurodegenerative Disease: An Overview. *N-Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*, 355-393. DOI:10.1007/978-981-19-0832-3\_10.

114. Huang, Y., Huang, W., Yang, G., Wang, R., & Ma, L. (2021). Design and synthesis of novel diosgenin-triazole hybrids targeting inflammation as potential neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 43, 128092. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128092>

115. Saylam, M., Tarikogullari, A. H., Yılmaz, S., & Kırmızıbayrak, P. B. (2021). Neuroprotective activity studies of some phenylacetamide derivatives bearing 1H-pyrazole or 1H-1, 2, 4-triazole. *Bioorganic Med Chem Reports*, 2(2), 18-22. <https://www.acgpubs.org/doc/2022011118350826-BMCR-2111-2255.pdf>

116. Mahmoud, E., Abdelhamid, D., Mohammed, A. F., Almarhoon, Z. M., Bräse, S., Youssif, B. G., ... & Abdel-Aziz, M. (2025). Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel indole/1, 2, 4-triazole hybrids as tubulin



polymerization inhibitors. *Pharmaceuticals*, 18(2), 275.  
<https://doi.org/10.3390/ph18020275>

117. Venkatesh, G., Mammadova, K., Vennila, P., Mishma, J. C., Premkumar, R., & Kaya, S. (2025). Green synthesis of novel amino acid-coupled 1, 2, 4-triazoles derivatives using lemon juice as a green catalyst: Potential antiproliferative, antimicrobial, DFT computation and molecular docking analysis. *Journal of Molecular Structure*, 144187.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144187>

118. Al-Wahaibi, L. H., Chakraborty, A., Hassan, H. M., Abdelbaky, M. S., Garcia-Granda, S., El-Emam, A. A., ... & Thamocharan, S. (2025). Weak noncovalent interactions in 1, 2, 4-triazole-3-thione-linked adamantyl derivatives: experimental and computational insights into their potential as antiproliferative agents. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1691657.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1691657>

119. Naeem, N., Mughal, E. U., Sadiq, A., Othman, G. A., & Shakoor, B. (2025). Recent Advances in 1,2,4-Triazole-Based Anticancer Agents: Structural Optimization, Mechanisms, and Therapeutic Potential (2022–2025). *Archiv der Pharmazie*, 358(7), e70059. <https://doi.org/10.1002/ardp.70059>

120. Ahmed, A. M., Aboelez, M. O., Ezelarab, H. A., Khodairy, A., Hassan, A., User, M. A., & Salah, H. (2025). New S-and N-alkyl functionalized bis-1,2,4-Triazolyl-based derivatives as potential dual EGFRWT and EGFR T790M inhibitors: Synthesis, anti-proliferative evaluation, molecular docking study and ADMET studies. *Journal of Molecular Structure*, 1324, 140720.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140720>

121. Valipour, M., Ghasemian, M., Karima, S., Khatir, Z. Z., Aghamiri, H., Shaki, F., ... & Emami, S. (2025). Design, synthesis, and structure–activity relationships of five-membered heterocyclic incorporated aryl (alkyl) azoles: From antiproliferative thiazoles to safer anticonvulsant oxadiazoles. *Bioorganic Chemistry*, 155, 108117. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.108117>



122. Tolan, H. E., Fahim, A. M., & Ismael, E. H. (2024). Synthesis, chemical characterization, and anti-proliferative action of 1,2,4-triazole N-glycoside derivatives. *Egyptian Journal of Chemistry*, 67(1), 319-331. DOI: 10.21608/ejchem.2023.217561.8139.

123. Kassem, A. F., Younis, A., Nossier, E. S., Awad, H. M., & El-Sayed, W. A. (2024). Pyridine-based glycosides bearing 1, 2, 4-triazole and their 1, 3, 4-oxadiazole analogues as potential EGFR and CDK-2 inhibitors: Design, synthesis, antiproliferative activity and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138741. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138741>

124. Ghobish, S. A., Mohamed, K. O., Farag, N., & Farag, D. B. (2024). Novel indolyl 1,2,4-triazole derivatives as potential anti-proliferative agents: in silico studies, synthesis, and biological evaluation. *RSC Medicinal Chemistry*, 15(1), 293-308. <https://doi.org/10.1039/d3md00524k>

125. Balakit, A. A., Abu-El-Halawa, R., Alsadoon, A. H., Ghaleb, R. A., Alfadhel, S., Ayrim, N. B., & Alsultan, E. S. (2023). Synthesis, Antiproliferative, and Molecular Docking Studies of 3-Mercapto-1,2,4-Triazole Derivatives as Combretastatin A-4 Analogs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 57(7), 1001-1007. DOI: 10.1007/s11094-023-02977-z.

126. Rathod, B., & Kumar, K. (2022). Synthetic and Medicinal Perspective of 1, 2, 4-Triazole as Anticancer Agents. *Chemistry & Biodiversity*, 19(11), e202200679. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200679>

127. Khan, S., Hussain, R., Ullah, H., Khan, Y., Iqbal, T., Anwar, S., ... & Ansari, M. J. (2024). Identification of 1, 2, 4-triazole-bearing Bis-Schiff base hybrid scaffolds: in vitro and in silico insights to develop promising anti-urease and anti-cancer agents. *Results in Chemistry*, 7, 101540. DOI: 10.1016/j.rechem.2024.101540.

128. Akhter, N., Batool, S., Khan, S. G., Rasool, N., Anjum, F., Rasul, A., ... & Imran, S. (2023). Bio-oriented synthesis and molecular docking studies of 1, 2, 4-triazole based derivatives as potential anti-cancer agents against HepG2 cell line. *Pharmaceuticals*, 16(2), 211. <https://doi.org/10.3390/ph16020211>



129. Dincel, E. D., Akdağ, Ç., Kayra, T., Coşar, E. D., Aksoy, M. O., Akalın-Çiftçi, G., & Ulusoy-Güzeldemirci, N. (2022). Design, synthesis, characterization, molecular docking studies and anticancer activity evaluation of novel hydrazinecarbothioamide, 1, 2, 4-triazole-3-thione, 4-thiazolidinone and 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1268, 133710. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133710>

130. Yıldırım, S., Ayvaz, A., Mermer, A., & Kocabaş, F. (2024). Development of novel 1, 2, 4-triazole containing compounds with anticancer and potent anti-CB1 activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(8), 3862-3873. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2239909>

131. Abu-Hashem, A. A., & Al-Hussain, S. A. (2022). Design, synthesis of new 1,2,4-triazole/1,3,4-thiadiazole with spiroindoline, imidazo [4,5-b] quinoxaline and thieno [2,3-d] pyrimidine from isatin derivatives as anticancer agents. *Molecules*, 27(3), 835. <https://doi.org/10.3390/molecules27030835>

132. Phung, H. T., Vu, H. M., Ly, M. Q. H., Nguyen, H. H., Nguyen, T. H., Luong, H. T., & Nguyen, V. H. (2023). Gold (I) and gold (III) complexes of 1,2,4-triazole-derived N-heterocyclic carbenes: Synthesis, characterization, in-vitro anticancer and anti-inflammatory studies. *Inorganic Chemistry Communications*, 154, 110898. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110898>

133. Świątek, P., Glomb, T., Wiatrak, B., Nowotarska, P., Gębarowski, T., Wojtkowiak, K., ... & Strzelecka, M. (2025). New 1,2,4-Triazole Derivatives with a N-Mannich Base Structure Based on a 4,6-Dimethylpyridine Scaffold as Anticancer Agents: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6572. <https://doi.org/10.3390/ijms26146572>

134. Gnanadeepam, Y., Shankar, B., & Tamilselvi, A. (2025). Anticancer activity: synthesis, characterization and DNA binding of a 1, 2, 4-triazole-based Zn (ii) complex. *New Journal of Chemistry*, 49(20), 8215-8224. DOI: 10.1039/d4nj05463f.



135. Han, M. İ., Tunç, C. Ü., Atalay, P., Erdoğan, Ö., Ünal, G., Bozkurt, M., ... & Küçükgül, Ş. G. (2022). Design, synthesis, and in vitro and in vivo anticancer activity studies of new (S)-Naproxen thiosemicarbazide/1,2,4-triazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, 46(13), 6046-6059. DOI: 10.1039/D1NJ05899A.
136. Kahk, N. M., Mohamed, F. E., Abdelhakeem, M. M., & Bakr, R. B. (2025). Optimization of pyrazole/1, 2, 4-triazole as dual EGFR/COX-2 inhibitors: Design, synthesis, anticancer potential, apoptosis induction and cell cycle analysis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 287, 117340. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117340>
137. Chakraborty, A. K., Kumar, A., Devdasu, V. R., Gwala, G., Maity, P., Khan, R., ... & Tomar, K. (2024). Design, synthesis and anti-cancer activity studies of some novel 1,2,4 triazole pyrimidine derivatives. *Biochemical & Cellular Archives*, 24(2). DOI: 10.51470/bca.2024.24.2.2341
138. Abdelkhalek, A. S., Kothayer, H., Soltan, M. K., Ibrahim, S. M., & Elbaramawi, S. S. (2024). Novel 2-[thio] acetamide linked quinazoline/1,2,4-triazole/chalcone hybrids: Design, synthesis, and anticancer activity as EGFR inhibitors and apoptotic inducers. *Archiv der Pharmazie*, 357(7), 2300627. <https://doi.org/10.1002/ardp.202300627>
139. Alkhatami, A. G., Tasqeeruddin, S., Eppakayala, L., & Somaiah, N. (2025). Synthesis and biological evaluation of thiazolo [3,2-b][1,2,4] triazole substituted 1,3,4-oxadiazole and pyridine derivatives as anticancer agents. *Tetrahedron*, 134698. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134698>
140. Dasari, G., Bandari, S., Kumar Nukala, S., Swamy Thirukovela, N., Sirassu, N., Badithapuram, V., & Manchal, R. (2022). In vitro Anticancer and Insilico Studies of Quinoxaline-sulfonyl-1,2,4-triazole Hybrids. *ChemistrySelect*, 7(29), e202200681. <https://doi.org/10.1002/slct.202200681>
141. Mhaidat, I., Tahat, L., Alomari, G., Al-Quraan, L., Gharaibeh, A., & Al-Trad, B. (2024). The Hepatoprotective Effect of a Newly Synthesized 5-mercapto-1, 2, 4-triazole Derivative based on Nalidixic Acid against CCl<sub>4</sub> induced



Oxidative Stress in Mice. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(17), 3823-3829.  
DOI: 10.2174/0115701808294306240613104855.

142. Bilai, I. M., Dariy, V. I., Khilkovets, A. V., & Bilai, A. I. (2025). Current research trends of 1,2,4-triazole derivatives biological activity (literature review). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(2), 197-205. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.322344>

143. Abd Elhaleem, M. B., Elantabli, F. M., Abbas, S. M., Taha, M., El-Ela, F. I. A., & Abd Elkhalik, S. (2025). Synthesis, characterization, and simulation of triazole-based MOFs in paracetamol-induced hepatotoxicity in rats with antimicrobial inspection. *Inorganic Chemistry Communications*, 177, 114334. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.114334>

144. Paliy, A., Palii, A., Kushnir, V., Dubin, R., & Najda, V. (2022). Productivity and quality of broiler chicken meat using new triazolin compounds. *Scientific Horizons*, 5(25), 9-21. DOI: 10.48077/scihor.25(5).2022.9-21.

145. El Aouni, M. A., & Gotsulya, A. S. (2023). Design and biological potential of 5-phenyl-4-(para-tolyl)-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2035»* (с. 170–171). 23–24 листопада, 2023, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна

146. Paprocka, R., Kołodziej, P., Wiese-Szadkowska, M., Helmin-Basa, A., & Bogucka-Kocka, A. (2022). Evaluation of anthelmintic and anti-inflammatory activity of 1, 2, 4-triazole derivatives. *Molecules*, 27(14), 4488. <https://doi.org/10.3390/molecules27144488>

147. Jeedi, N. M., Bajji, S., Ronad, P. M., Nimbai, S. K., & Patil, S. B. (2023). Analgesic and anti-inflammatory investigation of 1, 2, 4-triazole derivatives in rats. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*, 12(3), 5850-5858. <https://doi.org/10.55522/jmpas.V12I3.4666>

148. Li, S. M., Chou, J. Y., Tsai, S. E., Tseng, C. C., Chung, C. Y., Zeng, W. Z., ... & Wong, F. F. (2023). Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of



NO-releasing furoxan/1,2,4-triazole hybrid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 257, 115496. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115496>

149. Yasin, M., Shahid, W., Ashraf, M., Saleem, M., Muzaffar, S., Aziz-ur-Rehman, ... & Riaz, N. (2022). 4-Chlorophenyl-N-furfuryl-1,2,4-triazole methylacetamides as significant 15-lipoxygenase inhibitors: An efficient approach for finding lead anti-inflammatory compounds. *ACS omega*, 7(23), 19721-19734. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01439>

150. Yasin, M., Shahid, W., Ashraf, M., Saleem, M., Muzaffar, S., Aziz-ur-Rehman, ... & Riaz, N. (2022). 4-Chlorophenyl-N-furfuryl-1,2,4-triazole methylacetamides as significant 15-lipoxygenase inhibitors: An efficient approach for finding lead anti-inflammatory compounds. *ACS omega*, 7(23), 19721-19734. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01439>

151. Карпенко, Ю. В. (2025). In silico дослідження протизапального потенціалу нових похідних тіопіримідину з 1,2,4-триазолом як інгібіторів ключових мішеней запалення. *Фармацевтичний журнал*, (3), 58-69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.25.05>

152. Koval, A., Lozynskyi, A., & Lesyk, R. (2022). An overview on 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as potential anesthetic and anti-inflammatory agents. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2 (36)), 10-17. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255276>

153. Vishwakarma, D., & Gupta, S. P. (2024). Synthesis, Anti-inflammatory and in silico Studies of few novel 1,2,4-Triazole Derived Schiff Base Compounds. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58(4), 1235-1241. DOI: 10.5530/ijper.58.4.136.

154. Shaik Khadar, Y., Kurni, L. D., BN, L. D., Sajida, A., Sibbala, S., Banothu, B., ... & Podila, N. (2024). Design, Synthesis, Biological and Docking Studies of Novel 6-fluorobenzothiazole Substituted 1,2,4-Triazole Analogues as Prospective Anti-inflammatory Agents. *Egyptian Journal of Chemistry*, 67(12), 97-109.



155. An, F., Xuan, X., Liu, Z., Bian, M., Shen, Q., Quan, Z., ... & Wei, C. (2022). Anti-inflammatory activity of 4-(4-(heptyloxy) phenyl)-2, 4-dihydro-3 H-1, 2, 4-triazol-3-one via repression of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways in  $\beta$ -amyloid-induced Alzheimer's disease models. *Molecules*, 27(15), 5035. <https://doi.org/10.3390/molecules27155035>

156. Isaicheva, K., Kaplaushenko, A., & Sameliuk, Y. (2024). Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis (5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 51(5), 63-70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832>

157. Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., & Bryce, D. L. (2014). *Spectrometric identification of organic compounds* (8th ed.). Wiley.

158. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2015). *Introduction to spectroscopy* (5th ed.). Cengage Learning.

159. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., & Самелюк, Ю. Г. (2023). 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (с. 95). 25–26 травня, 2023, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна.

160. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., & Самелюк, Ю. Г. (2023). Стратегія пошуку антиоксидантів на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи», присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету* (с. 273–274). 1–2 листопада, 2023, НФаУ, Харків, Україна.



161. Favre, H. A., & Powell, W. H. (2014). *Nomenclature of organic chemistry: IUPAC recommendations and preferred names 2013*. Royal Society of Chemistry.

162. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2025). Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-*R*-4*H*-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 297-311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.339936>

163. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., & Самелюк, Ю. Г. (2025). 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025»* (с. 278–279). 15–16 травня, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна.

164. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., & Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантний потенціал похідних 5-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу в умовах оксидативного стресу. *Матеріали міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»* (с. 121–122). 7 листопада, 2025, НФаУ, Харків, Україна.

165. Ісайчева, К. К., & Самелюк, Ю. Г. (2025). Прогноз токсикологічного профілю похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції «Військова фармація: виклики часу», присвяченої 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії* (с. 130–131). 25–26 листопада, 2025, УВМА, Київ, Україна.

166. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., & Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантні агенти на основі тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2025»* (с. 60–61). 20–21 листопада, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна.

167. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2024). Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,



2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(3), 231-243. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.312443>

168. U.S. Environmental Protection Agency. (n.d.). *Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.)*. <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>

169. Самелюк, Ю. Г. (2016). *Синтез та дослідження біологічно активних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники* [Дисертація кандидата фармацевтичних наук, Запорізький державний медичний університет]. <https://dspace.zsmu.edu.ua>

170. Isaycheva, K. K., Kaplaushenko, A. G., Sameliuk, Y. G., Shmatenko, O. P., & Solomennyi, A. M. (2025). Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Український журнал військової медицини*, 6(2), 125-133. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125)

171. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2002). *OECD guideline for testing of chemicals No. 423: Acute oral toxicity – Acute toxic class method*. <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>

172. Кожемякін, Ю. М., Хромов, О. С., Філоненко, М. А., та ін. (2017). *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*. Інтерсервіс.

173. Міністерство охорони здоров'я України. (2009). *Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів* (Наказ № 944 від 14 грудня 2009 року). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>

174. Стефанов, О. В. (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації*. Авіцена.

175. Gul, K., Zaman, N., & Azam, S. S. (2023). Roxadustat and its failure: A comparative dynamic study. *Journal of molecular graphics & modelling*, 120, 108422. <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2023.108422>



0470526784491962

176. Chandrasekaran, J., Balasubramaniam, J. A computational evaluation of FDA medicines' ability to inhibit hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-2 (PHD-2) for acute respiratory distress syndrome. *Struct Chem* **33**, 1391–1407 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11224-022-02012-z>

177. Google. (2026). *Gemini 3 Flash* [Large language model]. <https://gemini.google.com/>

178. OpenAI. (2026). *ChatGPT (GPT-5)* [Large language model]. <https://chat.openai.com/>

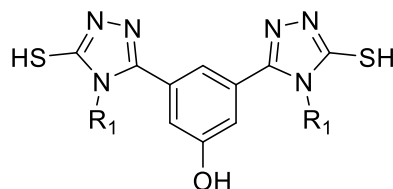


0470526784492962

## ДОДАТОК А

Таблиця А.1

Фізико-хімічні властивості 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)



Сполука	R <sub>1</sub>	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
2.7	CH <sub>3</sub>	105-107	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>	92	5.432
2.8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	99-101	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>	90	5.517
2.9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	271-273	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>	94	5.689

Таблиця А.2

Результати визначення елементного складу 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
2.7	45.07	3.79	26.20	20.16	44.99	3.78	26.23	20.01
2.8	48.20	4.65	24.20	18.36	48.26	4.63	24.12	18.40
2.9	59.60	3.59	19.01	14.47	59.44	3.63	18.91	14.42



0470526784491962

Таблиця А.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)

Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>				
	$\nu(\text{C-N}) / \nu(\text{N-N})$ в кільці	$\nu_{\text{C=S}}$	$\nu(\text{CH})$ ароматичні	$\nu(\text{SH})$	$\nu(\text{OH})$
2.7	1563	1164	3054	2558	3442
2.8	1609	1129	3050	2565	3440
2.9	1590	1135	3030	2555	3450

Таблиця А.4

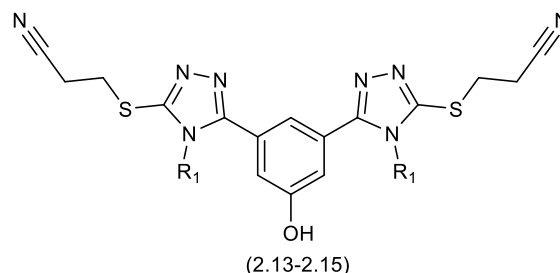
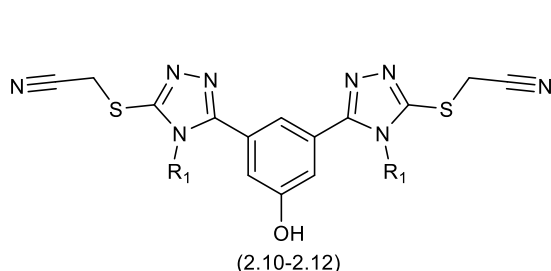
<sup>1</sup>H ЯМР спектри 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)

Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub>
2.7	$\delta$ 13.12 (s, 2H, SH), $\delta$ 9.38 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.43 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.15, (s, 2H, Ar), $\delta$ 3.66 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> )
2.8	$\delta$ 13.10 (s, 2H, SH), $\delta$ 9.41 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.48 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.12 (s, 2H, Ar), $\delta$ 4.15 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.33 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
2.9	$\delta$ 13.07 (s, 2H, SH), $\delta$ 9.47 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.60 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.45 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.17 (s, 2H, Ar)



Таблиця А.5

Фізико-хімічні властивості 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацето(пропано)нітрилів (2.10-2.15)



Сполука	R <sub>1</sub>	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
2.10	CH <sub>3</sub>	134-136	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	78	10.842
2.11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	153-155	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	74	11.103
2.12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	114-116	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	89	11.276
2.13	CH <sub>3</sub>	97-99	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	91	11.548
2.14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89-91	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	90	11.927
2.15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	125-127	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	95	12.198

Таблиця А.6

Результати визначення елементного складу 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацето(пропан)нітрилів (2.10-2.15)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
2.10	44.89	3.27	23.29	13.36	45.57	3.11	24.66	14.11
2.11	49.40	3.73	23.29	13.36	49.78	3.76	23.22	13.29
2.12	47.01	4.59	17.90	13.77	46.54	4.54	18.09	13.80
2.13	50.20	4.33	26.49	15.74	50.69	4.25	26.27	15.03
2.14	52.60	4.84	24.50	14.20	52.85	4.88	24.65	14.11
2.15	61.34	4.05	20.81	11.60	61.07	4.03	20.35	11.64



047052678449D962

Таблиця А.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацето(пропан)нітрилів (2.10-2.15)

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$					
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$V_{\text{Ar}}$	$V_{\text{C=S}}$	$V_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$V_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	$\nu(\text{OH})$
2.10	1565	1520	2225	2865/2945	655	3445
2.11	1570	1515	2260	2855/2950	690	3450
2.12	1550	1530	2240	2860/2935	685	3450
2.13	1580	1505	2235	2855/2940	685	3441
2.14	1570	1515	2255	2850/2920	670	3447
2.15	1596	1505	2250	2850/2930	640	3444

Таблиця А.8

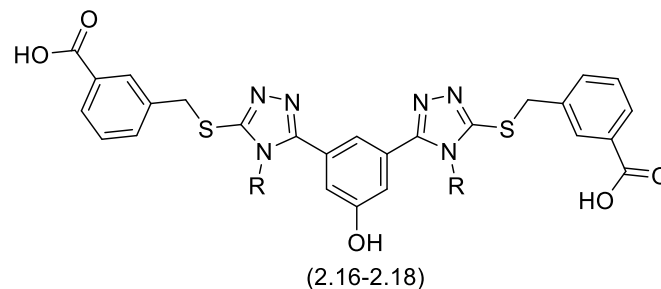
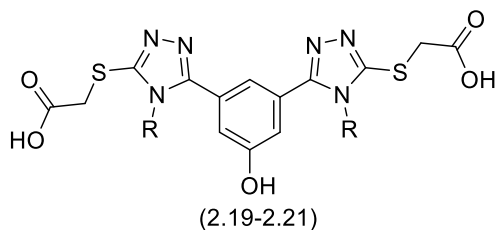
$^1\text{H}$  ЯМР спектри 3,5-біс(5-меркапто-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу (2.7-2.9)

Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- $d_6$
2.10	$\delta$ 9.44 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.45 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.22, (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.40 (s, 4H, $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 3.70 (s, 6H, S- $\text{CH}_2$ )
2.11	$\delta$ 9.42 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.51 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.25 (t, 2H, Ar), $\delta$ 4.15 (s, 4H, $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 4.15 (qu, 4H, $\text{CH}_2$ ), 1.33 (t, 6H, $\text{CH}_3$ )
2.12	$\delta$ 9.47 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.60 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.45 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.20 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.19 (s, H, $\text{CH}_2$ )
2.13	$\delta$ 9.42 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.60, (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.21 (d, 2H, Ar), $\delta$ 3.70 (s, 6H, N- $\text{CH}_3$ ), $\delta$ 3.40 (t, 4H, S- $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 2.92 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ )
2.14	$\delta$ 9.39 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.51 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.25 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.22 (qu, 4H, N- $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 4.15 (t, 4H, S- $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 3.05 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.50 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ )
2.15	$\delta$ 9.33 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.60 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.55 (t, 5H, Ar), $\delta$ 7.39 (t, 4H, Ar), $\delta$ 7.22 (d, 2H, Ar), $\delta$ 3.50 (t, 4H, S- $\text{CH}_2$ ), $\delta$ 2.94 (t, 4H, S- $\text{CH}_2$ )



## Таблиця А.9

Фізико-хімічні властивості 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот та 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот (2.16-2.21)



Сполука	R <sub>1</sub>	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
2.16	CH <sub>3</sub>	123-125	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	85	4.612
2.17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	365-367	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	74	4.745
2.18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	194-196	C <sub>38</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	84	5.893
2.19	CH <sub>3</sub>	232-234	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	90	5.021
2.20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	165-168	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	90	5.134
2.21	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	155-157	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	88	5.976



0470526784491962

Таблиця А.10

Результати визначення елементного складу 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойних кислот та 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот (2.16-2.21)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.16	57.07	4.03	13.98	11.03	57.13	4.11	14.28	10.89
2.17	58.50	4.51	13.50	10.55	58.43	4.58	13.63	10.40
2.18	65.00	3.92	11.70	09.07	64.03	3.96	11.79	09.00
2.19	43.97	3.70	19.26	14.69	44.03	3.70	19.26	14.69
2.20	48.20	4.69	24.20	18.36	48.26	4.63	24.12	18.40
2.21	47.01	4.59	17.90	13.77	46.54	4.54	18.09	13.80

Таблиця А.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойних кислот та 2,2'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот (2.16-2.21)

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$				
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$V_{\text{Ar}}$	$V_{\text{C=O}}$	$\nu(\text{OH}) (\text{COOH})$	$V_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$
2.16	1565	1520	1710	2615	2865/2945
2.17	1570	1515	1705	2670	2855/2950
2.18	1550	1530	1713	2590	2860/2935
2.19	1580	1505	1705	2635	2855/2940
2.20	1570	1515	1721	2680	2850/2920
2.21	1596	1505	1711	2650	2850/2930

Таблиця А.12

$^1\text{H}$  ЯМР спектри 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойних кислот та 2,2'-((((5-



0470526784498962

гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-  
диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (2.16-2.21)

Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- $d_6$
2.16	$\delta$ 12.80 (s, 2H, OH), $\delta$ 9.40 (s, 1H, OH), $\delta$ 8.07 (m, 4H, Ar), $\delta$ 7.73, (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.47, (s, 1H, Ar), $\delta$ 7.40, (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.20, (s, 2H, Ar), $\delta$ 4.45 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ) $\delta$ 3.60 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> )
2.17	$\delta$ 12.88 (s, 2H, OH), $\delta$ 9.50 (s, 1H, OH), $\delta$ 8.10 (m, 4H, Ar), $\delta$ 7.83 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.66 (s, 1H, Ar), $\delta$ 7.52 (m, 2H, Ar), $\delta$ 7.22 (s, 2H, Ar), $\delta$ 4.51 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 4.21 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.53 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
2.18	$\delta$ 12.70 (s, 1H, OH), $\delta$ 9.40 (s, 1H, OH), $\delta$ 8.00 (t, 4H, Ar), $\delta$ 7.75 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.70 (m, 2H, Ar), $\delta$ 7.57 (m, 11H, Ar), $\delta$ 7.25 (s, 2H, Ar). $\delta$ 4.50 (s, 4H, CH <sub>2</sub> )
2.19	$\delta$ 12.65 (s, 2H, OH), $\delta$ 9.40 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.38 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.10, (s, 2H, Ar), $\delta$ 4.21 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 3.63 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> )
2.20	$\delta$ 12.85 (s, 2H, OH), $\delta$ 9.44 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.50 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.22 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.25 (qu, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.40 (t, 2H, CH <sub>3</sub> )
2.21	$\delta$ 12.65 (s, 2H, OH), $\delta$ 9.47 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.60 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.45 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.20 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.19 (s, H, CH <sub>2</sub> )





0470526784401962

Таблиця А.14

Результати визначення елементного складу естерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та естерів 3,3'-((((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. (3.1-3.12)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.1	59.47	5.07	13.18	9.90	59.61	5	13.03	9.94
3.2	60.30	5.22	12.55	9.61	60.7	5.39	12.49	9.53
3.3	60.30	5.22	12.55	9.61	65.61	4.72	10.93	8.34
3.4	60.67	5.19	12.21	9.77	60.70	5.39	12.49	9.53
3.5	61.57	5.72	11.83	9.11	61.69	5.75	11.99	9.15
3.6	65.99	5.20	10.55	8.58	66.31	5.06	10.55	8.05
3.7	48.60	4.79	17.19	12.97	48.77	4.91	17.06	13.02
3.8	50.60	5.49	16.19	12.51	50.75	5.42	16.14	12.32
3.9	58.63	4.62	13.22	10.27	58.43	4.58	13.63	10.40
3.10	50.77	5.58	16.27	12.30	50.75	5.42	16.14	12.32
3.11	52.65	5.93	15.67	11.44	52.54	5.88	15.32	11.69
3.12	59.12	4.94	13.05	10.02	59.61	5.00	13.03	9.94



0470526784401962

Таблиця А.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот та етерів 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних кислот. (3.1-3.12)

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$					
	$V_{\text{C-S}}$	$V_{\text{C=N}}$ цикл.	$V_{\text{Ar}}$	$V_{\text{C=O}}$	$V_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	$\nu(\text{OH}) \text{ Ar}$
3.1	630	1508	1522	1712	2918/2849	3254
3.2	611	1496	1508	1708	2922/2851	3212
3.3	637	1512	1531	1716	2915/2847	3236
3.4	633	1503	1497	1705	2920/2853	3330
3.5	645	1499	1525	1710	2917/2848	3251
3.6	637	1506	1540	1718	2923/2852	3240
3.7	640	1510	1503	1707	2916/2846	3290
3.8	644	1501	1528	1714	2921/2850	3255
3.9	633	1498	1530	1709	2919/2849	3270
3.10	635	1505	1499	1713	2924/2854	3275
3.11	352	1509	1519	1711	2914/2847	3235
3.12	639	1502	1500	1717	2920/2851	3250



Таблиця А.16

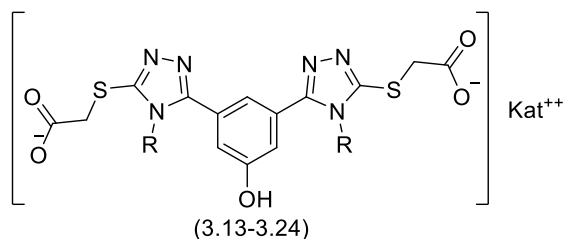
$^1\text{H}$  ЯМР спектри етерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатних кислот та етерів 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. (3.1-3.12)

Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- $d_6$
3.1	$\delta$ 9.28 (s, 1H, OH), 7.92 (d, 2H, Ar), 7.77 (s, 2H, Ar), 7.66 (d, 2H, Ar), 7.58 (s, 1H, Ar), 7.41 (t, 2H, Ar), 7.11 (s, 2H, Ar), 4.35 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.44 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.28 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.2	$\delta$ 9.44 (s, 1H, OH), 7.85 (d, 2H, Ar), 7.80 (s, 2H, Ar), 7.71 (d, 2H, Ar), 7.63 (s, 1H, Ar), 7.38 (t, 2H, Ar), 7.15 (s, 2H, Ar), 4.40 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 4.15 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.54 (t, 12H, CH <sub>3</sub> ).
3.3	$\delta$ 9.40 (s, 1H, OH), 7.93 (d, 2H, Ar), 7.90 (s, 2H, Ar), 7.60 (t, 4H, Ar), 7.44 (m, 11H, Ar), 7.22 (s, 2H, Ar), 4.35 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.54 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.4	$\delta$ 9.35 (s, 1H, OH), 7.87 (d, 2H, Ar), 7.71 (s, 2H, Ar), 7.60 (d, 2H, Ar), 7.55 (s, 1H, Ar), 7.47 (t, 2H, Ar), 7.15 (s, 2H, Ar), 4.50 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.67 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 2.09 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.28 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.5	$\delta$ 9.49 (s, 1H, OH), 7.91 (d, 2H, Ar), 7.85 (s, 2H, Ar), 7.65 (d, 1H, Ar), 7.60 (s, 2H, Ar), 7.33 (t, 2H, Ar), 7.10 (s, 2H, Ar), 4.44 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 4.10 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.20 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.52 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.15 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.6	$\delta$ 9.51 (s, 1H, OH), 8.07 (d, 2H, Ar), 7.95 (s, 2H, Ar), 7.70 (m, 4H, Ar), 7.65 (m, 11H, Ar), 7.15 (s, 2H, Ar), 4.22 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.80 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.50 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.7	$\delta$ 9.50 (s, 1H, OH), 7.73 (s, 1H, Ar), 7.25 (s, 2H, Ar), 4.50 (qu, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.66 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.20 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.8	$\delta$ 9.43 (s, 1H, OH), 7.71 (s, 1H, Ar), 7.32 (s, 2H, Ar), 4.47 (m, 12H, CH <sub>2</sub> ), 1.55 (m, 12H, CH <sub>3</sub> ).
3.9	$\delta$ 9.45 (s, 1H, OH), 7.58 (t, 2H, Ar), 7.47 (t, 5H, Ar), 7.32 (s, 2H, Ar), 4.50 (qu, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.66 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.20 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.10	$\delta$ 9.47 (s, 1H, OH), 7.40 (s, 1H, Ar), 7.00 (s, 2H, Ar), 4.15 (t, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.90 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.60 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.50 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.11	$\delta$ 9.60 (s, 1H, OH), 7.70 (s, 1H, Ar), 7.65 (s, 2H, Ar), 4.55 (m, 12H, CH <sub>2</sub> ), 1.90 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.57 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.10 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.12	$\delta$ 9.55 (s, 1H, OH), 7.63 (t, 2H, Ar), 7.55 (t, 5H, Ar), 7.32 (s, 2H, Ar), 4.37 (t, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.91 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.00 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).



Таблиця А.17

Фізико-хімічні властивості солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (3.13-3.24)



Сполука	R	Катіон	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
3.13	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	142-144	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	79	5.348
3.14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	121-123	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	77	5.417
3.15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	111-113	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	85	5.502
3.16	CH <sub>3</sub>	((C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	148-150	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	82	5.589
3.17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	((C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	134-136	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	82	5.673
3.18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	((C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub>	127-129	C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	82	5.741
3.19	CH <sub>3</sub>	Fe <sup>2+</sup>	291-293	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Fe <sub>2</sub>	79	5.826
3.20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Fe <sup>2+</sup>	296-298	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Fe <sub>2</sub>	90	5.913
3.21	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Fe <sup>2+</sup>	390-392	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Fe <sub>2</sub>	91	6.004
3.22	CH <sub>3</sub>	Zn <sup>2+</sup>	>400	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub>	83	6.112
3.23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Zn <sup>2+</sup>	>400	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub>	85	6.198
3.24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Zn <sup>2+</sup>	>400	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub>	88	6.276



0470526784404962

Таблиця А.18

Результати визначення елементного складу солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот (3.13-3.24)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.13	44.84	3.25	24.53	14.17	45.57	3.11	24.66	14.11
3.14	49.26	3.59	23.11	13.51	49.78	3.76	23.22	13.29
3.15	47.05	4.67	17.71	13.96	46.54	4.54	18.09	13.8
3.16	45.02	3.15	24.31	14.00	45.57	3.11	24.66	14.11
3.17	49.32	3.74	23.26	13.28	49.78	3.76	23.22	13.29
3.18	47.05	4.45	17.82	13.72	46.54	4.54	18.09	13.8

Таблиця А.19

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот (3.13-3.24)

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$				
	$V_{\text{C-S}}$	$V_{\text{C=N}}$ цикл.	$V_{\text{Ar}}$	$V_{\text{COOH-}}^{\text{s/as}}$	$\nu(\text{OH})_{\text{Ar}}$
3.13	650	1548	1518	1588/1398	3260
3.14	645	1550	1512	1592/1402	3215
3.15	690	1545	1532	1587/1396	3239
3.16	637	1551	1507	1591/1401	3325
3.17	615	1590	1516	1589/1399	3253
3.18	650	1583	1503	1593/1403	3238
3.19	625	1550	1522	1586/1397	3294
3.20	640	1577	1513	1590/1400	3257
3.21	672	1553	1528	1594/1404	3268
3.22	652	1539	1506	1588/1395	3272
3.23	675	1555	1517	1592/1402	3232
3.24	668	1570	1504	1589/1398	3247



047052678440962

Таблиця А.20

$^1\text{H}$  ЯМР спектри солей 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот (3.13-3.24)

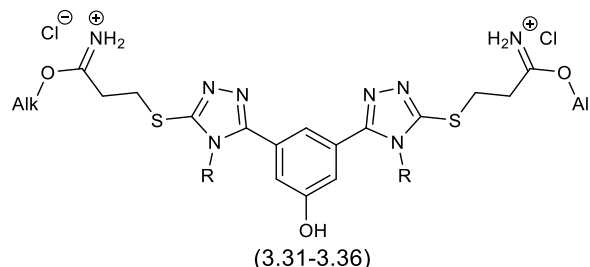
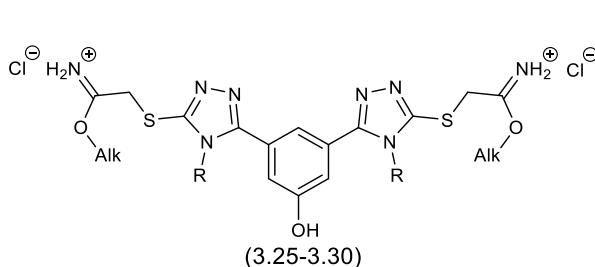
Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- $d_6$
3.13	$\delta$ 9.38 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.49 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.18 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.43 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 3.74 (s, 6H, S-CH <sub>2</sub> )
3.14	$\delta$ 9.46 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.56 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.19 (t, 2H, Ar), $\delta$ 4.10 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 4.21 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.28 (t, 6H, CH <sub>3</sub> )
3.15	$\delta$ 9.50 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.66 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.41 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.15 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.23 (s, 1H, CH <sub>2</sub> )
3.16	$\delta$ 9.41 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.43 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.28 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.38 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 3.68 (s, 6H, S-CH <sub>2</sub> )
3.17	$\delta$ 9.35 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.48 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.31 (t, 2H, Ar), $\delta$ 4.19 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 4.11 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.38 (t, 6H, CH <sub>3</sub> )
3.18	$\delta$ 9.52 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.55 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.49 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.26 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.16 (s, 1H, CH <sub>2</sub> )
3.19	$\delta$ 9.40 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.50 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.19 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.45 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 3.65 (s, 6H, S-CH <sub>2</sub> )
3.20	$\delta$ 9.48 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.46 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.30 (t, 2H, Ar), $\delta$ 4.13 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 4.20 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.36 (t, 6H, CH <sub>3</sub> )
3.21	$\delta$ 9.43 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.54 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.49 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.18 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.17 (s, 1H, CH <sub>2</sub> )
3.22	$\delta$ 9.39 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.44 (t, 1H, Ar), $\delta$ 7.26 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.37 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 3.77 (s, 6H, S-CH <sub>2</sub> )
3.23	$\delta$ 9.45 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.55 (d, 2H, Ar), $\delta$ 7.29 (t, 2H, Ar), $\delta$ 4.18 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), $\delta$ 4.09 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.29 (t, 6H, CH <sub>3</sub> )
3.24	$\delta$ 9.51 (s, 1H, OH), $\delta$ 7.57 (t, 2H, Ar), $\delta$ 7.48 (m, 9H, Ar), $\delta$ 7.23 (d, 2H, Ar), $\delta$ 4.14 (s, 1H, CH <sub>2</sub> )



047052678440962

Таблиця А.21

Фізико-хімічні властивості іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))диацетатних (пропанових) кислот. (3.25-3.36)



Сполука	R	Alk	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
3.25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	319-321	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	77	13.062
3.26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	278-279	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	80	10.648
3.27	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	259-261	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	78	12.991
3.28	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	264-266	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	80	11.053
3.29	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	351-353	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	84	9.428
3.30	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	262-264	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	82	13.577
3.31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	269-271	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	75	10.889
3.32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	281-283	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	82	12.304
3.33	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	333-335	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	80	11.667
3.34	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	325-327	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	85	9.953
3.35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	290-292	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	80	13.214
3.36	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	273-275	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	78	10.376



0470526784401962

Таблиця А.22

Результати визначення елементного складу іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандііл))діацетатних (пропанових) кислот. (3.25-3.36)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.25	46.67	4.99	24.2	13.74	46.74	4.79	24.23	13.86
3.26	49.23	5.37	23.01	12.83	48.96	5.34	22.84	13.07
3.27	57.46	4.28	18.92	11.04	57.32	4.47	19.1	10.93
3.28	51.01	5.64	21.61	12.32	50.95	5.83	21.6	12.36
3.29	52.52	6.15	20.56	11.5	52.73	6.27	20.5	11.73
3.30	59.58	5.34	17.16	9.98	59.79	5.33	17.43	9.98
3.31	48.69	5.3	22.9	12.79	48.96	5.34	22.84	13.07
3.32	51.17	5.7	21.4	12.61	50.95	5.83	21.6	12.36
3.33	58.67	4.99	17.97	10.29	58.61	4.92	18.23	10.43
3.34	52.85	6.05	20.77	11.83	52.73	6.27	20.5	11.73
3.35	54.04	6.54	19.78	11.05	54.33	6.66	19.5	11.16
3.36	61.15	5.63	16.89	9.57	60.87	5.71	16.7	9.56



0470526784408962

Таблиця А.23

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних (пропанових) кислот. (3.25-3.36)

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$				
	$V_{\text{C-S}}$	$V_{\text{C=N}}$ цикл.	$V_{\text{Ar}}$	$V_{\text{C-N}}$	$\nu(\text{OH})_{\text{Ar}}$
3.25	642	1555	1523	1662	3275
3.26	648	1546	1508	1650	3222
3.27	695	1538	1527	1642	3245
3.28	630	1558	1512	1648	3310
3.29	620	1582	1520	1665	3260
3.30	655	1575	1499	1658	3228
3.31	630	1544	1518	1675	3305
3.32	645	1580	1509	1660	3262
3.33	668	1558	1532	1672	3259
3.34	660	1542	1502	1655	3280
3.35	670	1560	1522	1648	3225
3.36	675	1568	1500	1653	3238



Таблиця А.24

$^1\text{H}$  ЯМР спектри іміноестерів 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних (пропанових) кислот. (3.25-3.36)

Сполука	$\delta$ , м.ч., 300 МГц, ДМСО- $d_6$
3.25	$\delta$ 9.33 (s, 1H, OH), 7.75 (d, 2H, Ar), 7.89 (s, 2H, Ar), 7.70 (d, 2H, Ar), 7.46 (s, 1H, Ar), 7.38 (t, 2H, Ar), 7.06 (s, 2H, Ar), 4.30 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.49 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.32 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.26	$\delta$ 9.51 (s, 1H, OH), 7.79 (d, 2H, Ar), 7.64 (s, 2H, Ar), 7.67 (d, 2H, Ar), 7.59 (s, 1H, Ar), 7.35 (t, 2H, Ar), 7.19 (s, 2H, Ar), 4.47 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.50 (t, 12H, CH <sub>3</sub> ).
3.27	$\delta$ 9.45 (s, 1H, OH), 7.89 (d, 2H, Ar), 7.93 (s, 2H, Ar), 7.58 (t, 4H, Ar), 7.56 (m, 11H, Ar), 7.20 (s, 2H, Ar), 4.32 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.60 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.28	$\delta$ 9.39 (s, 1H, OH), 7.80 (d, 2H, Ar), 7.67 (s, 2H, Ar), 7.62 (d, 2H, Ar), 7.51 (s, 1H, Ar), 7.42 (t, 2H, Ar), 7.11 (s, 2H, Ar), 4.43 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.71 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 2.04 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.25 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.29	$\delta$ 9.52 (s, 1H, OH), 7.85 (d, 2H, Ar), 7.80 (s, 2H, Ar), 7.61 (d, 1H, Ar), 7.64 (s, 2H, Ar), 7.37 (t, 2H, Ar), 7.15 (s, 2H, Ar), 4.50 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 4.06 (qu, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.24 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.49 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.10 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.30	$\delta$ 9.55 (s, 1H, OH), 8.03 (d, 2H, Ar), 7.90 (s, 2H, Ar), 7.67 (m, 4H, Ar), 7.68 (m, 11H, Ar), 7.12 (s, 2H, Ar), 4.25 (m, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.76 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.53 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.31	$\delta$ 9.47 (s, 1H, OH), 7.68 (s, 1H, Ar), 7.21 (s, 2H, Ar), 4.55 (qu, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.63 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.24 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ). $\delta$ 9.41 (s, 1H, OH), 7.67 (s, 1H, Ar), 7.36 (s, 2H, Ar), 4.50 (m, 12H, CH <sub>2</sub> ), 1.52 (m, 12H, CH <sub>3</sub> ).
3.32	$\delta$ 9.41 (s, 1H, OH), 7.67 (s, 1H, Ar), 7.36 (s, 2H, Ar), 4.50 (m, 12H, CH <sub>2</sub> ), 1.52 (m, 12H, CH <sub>3</sub> ).
3.33	$\delta$ 9.49 (s, 1H, OH), 7.56 (t, 2H, Ar), 7.51 (t, 5H, Ar), 7.27 (s, 2H, Ar), 4.55 (qu, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.70 (s, 6H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.23 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.34	$\delta$ 9.44 (s, 1H, OH), 7.36 (s, 1H, Ar), 7.04 (s, 2H, Ar), 4.12 (t, 8H, CH <sub>2</sub> ), 3.86 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.58 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.54 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.35	$\delta$ 9.63 (s, 1H, OH), 7.74 (s, 1H, Ar), 7.68 (s, 2H, Ar), 4.52 (m, 12H, CH <sub>2</sub> ), 1.94 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.53 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.13 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.36	$\delta$ 9.50 (s, 1H, OH), 7.59 (t, 2H, Ar), 7.51 (t, 5H, Ar), 7.28 (s, 2H, Ar), 4.41 (t, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.94 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.03 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ).



0470526784401962

**ДОДАТОК Б***Таблиця Б.1*

Розрахунок ADME параметрів похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

Сполука	Мол. маса (Г/МОЛЬ)	TPSA (Å <sup>2</sup> )	LogP (Консенсус)	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	СУР інгібування
2.7	320,39	159,25	1,23	Розчинна	Низька	Так	Немає
2.8	348,45	159,25	1,82	Розчинна	Низька	Так	Немає
2.9	444,53	159,25	3,7	Розчинна	Низька	Так	Інгібітор СУР2С9
2.10	398,47	179,83	1,48	Розчинна	Низька	Так	СУР2С9, 3А4
2.11	426,52	179,83	2,07	Розчинна	Низька	Так	СУР2С19, 2С9, 3А4
2.12	522,6	179,83	3,75	Помірно розчинна	Низька	Так	СУР1А2, 2С19, 2С9, 3А4
2.13	426,52	179,83	1,87	Розчинна	Низька	Так	СУР2С9, 3А4
2.14	454,57	179,83	2,48	Розчинна	Низька	Так	СУР2С19, 2С9, 3А4
2.15	550,66	179,83	4,31	Помірно розчинна	Низька	Так	СУР1А2, 2С19, 2С9, 3А4
2.16	588,66	206,85	3,47	Помірно розчинна	Низька	Ні	СУР1А2, СУР3А4
2.17	616,71	206,85	4,15	Малорозчинна	Низька	Ні	СУР1А2, СУР3А4
2.18	712,8	206,85	5,69	Помірно розчинна	Низька	Ні	Не виявлено
2.19	436,47	206,85	0,75	Розчинна	Низька	Так	Не виявлено
2.20	464,52	206,85	1,46	Розчинна	Низька	Так	СУР3А4
2.21	560,6	206,85	3,24	Помірно розчинна	Низька	Ні	СУР1А2, СУР3А4
3.1	644,76	184,85	5,02	Малорозчинна	Низька	Так	1А2, 2С9, 3А4
3.2	672,82	184,85	5,74	Малорозчинна	Низька	Ні	1А2, 2С9, 3А4
3.3	672,82	184,85	5,63	Малорозчинна	Низька	Ні	1А2, 2С9, 3А4
3.4	700,87	184,85	6,27	Малорозчинна	Низька	Так	1А2, 3А4
3.5	768,9	184,85	7,2	Малорозчинна	Низька	Ні	3А4



0470526784401962

Сполука	Мол. маса (г/моль)	TPSA (Å <sup>2</sup> )	LogP (Консенсус)	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	СУР інгібування
3.6	796,96	184,85	7,91	Малорозчинна	Низька	Ні	3A4
3.7	492,57	184,85	2,11	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.8	492,57	184,85	2,11	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.9	520,62	184,85	2,93	Помірно розчинна	Низька	Ні	2C9, 3A4
3.10	548,68	184,85	3,71	Помірно розчинна	Низька	Ні	2C9, 3A4
3.11	616,71	184,85	4,65	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
3.12	644,76	184,85	5,39	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
3.25	462,55	198,41	1,93	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.26	490,6	198,41	2,4	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.27	586,69	198,41	4,28	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
3.28	518,66	198,41	3,3	Помірно розчинна	Низька	Ні	3A4
3.29	546,71	198,41	3,96	Помірно розчинна	Низька	Ні	2D6, 3A4
3.30	642,79	198,41	5,58	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 3A4
3.31	490,6	198,41	2,35	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.32	518,66	198,41	2,92	Розчинна	Низька	Так	3A4
3.33	614,74	198,41	4,64	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
3.34	546,71	198,41	3,75	Помірно розчинна	Низька	Так	3A4
3.35	574,76	198,41	4,39	Помірно розчинна	Низька	Ні	3A4
3.36	670,85	198,41	6,08	Малорозчинна	Низька	Ні	1A2, 3A4



0470526784401962

Таблиця Б.2

Розрахунок показників гострої токсичності похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

Сполука	Кінцева точка	Експериментальна на цінність (чи були опубліковані дослідження даних структур)	Прогноз за значенням методу найближчого сусіда	Прогноз за значенням ієрархічного методу	Прогноз за значенням методу консенсусу
2.7	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,42	2,41	2,41
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1221,09	1260,07	1240,42
2.8	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,41	2,41	2,42
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1346,84	1365,92	1328,01
2.9	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,42	2,43	2,43
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1694,14	1645,04	1669,41
2.10	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,37	3,65	3,01
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1715,73	89,73	392,36
2.11	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,37	3,52	2,95
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1836,54	127,46	483,83
2.12	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,5	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1641,42	N/A	N/A
2.13	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,37	3,8	3,08
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1836,54	67,87	353,04
2.14	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,37	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1957,35	N/A	N/A



0470526784401962

Сполука	Кінцева точка	Експерименталь на цінність (чи були опубліковані дослідження даних структур)	Прогноз за значенням методу найближчого о сусіда	Прогноз за значенням ієрархічного методу	Прогноз за значенням методу консенсус у
2.15	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,5	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1729,54	N/A	N/A
2.16	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	3,05	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	521,49	N/A	N/A
2.17	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	3,05	2,57	2,81
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	546,34	1648,86	949,12
2.18	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,95	2,5	2,73
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	806,62	2232,18	1341,84
2.19	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,63	2,58	2,61
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1026,45	1135,08	1079,4
2.20	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,64	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1071,67	N/A	N/A
2.21	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,52	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1699,68	N/A	N/A
3.1	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,42	3,05	2,74
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	2440,35	570,22	1179,63
3.2	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,41	3,13	2,77
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	2599,86	503,25	1143,85
3.3	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,41	3,02	2,72
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	2599,86	646,98	1296,94
3.4	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	2,57	3,07	2,82
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1888,11	592,77	1057,93



0470526784404962

Сполука	Кінцева точка	Експериментальна цінність (чи були опубліковані дослідження даних структур)	Прогноз за значенням методу найближчого сусіда	Прогноз за значенням ієрархічного методу	Прогноз за значенням методу консенсусу
3.5	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,57	2,97	2,77
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	2071,33	822,37	1305,14
3.6	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,67	3,34	3
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1694,91	367,52	789,25
3.7	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,63	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1158,41	N/A	N/A
3.8	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,63	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1224,39	N/A	N/A
3.9	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,63	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1224,39	N/A	N/A
3.10	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,63	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1290,37	N/A	N/A
3.11	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,52	2,42	2,47
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1869,81	2355,05	2098,45
3.12	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	2,52	2,56	2,54
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	1954,87	1774,46	1862,48
3.25	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.26	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.27	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log <sub>10</sub> (моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A



Сполука	Кінцева точка	Експерименталь на цінність (чи були опубліковані дослідження даних структур)	Прогноз за значенням методу найближчого сусіда	Прогноз за значенням ієрархічного методу	Прогноз за значенням методу консенсусу
3.28	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.29	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.30	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.31	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.32	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.33	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.34	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.35	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A
3.36	Oral rat LD <sub>50</sub> - Log10(моль/кг)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Oral rat LD <sub>50</sub> мг/кг	N/A	N/A	N/A	N/A



047052678440962

Таблиця Б.3

Показники антиоксидантної активності похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-  
R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

Сполука	% Антиоксидантної активності	Коефіцієнт поглинання, А
<b>Контроль (DPPH)</b>	-	1,4054
<b>Аскорбінова кислота</b>	<b>51,28</b>	0,6847
2.7	51,1	0,6873
2.8	57,36	0,5993
2.9	66,2	0,475
2.10	37,28	0,8814
2.11	43,82	0,7896
2.11	17,08	0,7556
2.12	47,66	0,7356
2.13	41,08	0,828
2.14	51,88	0,6763
2.15	54,53	0,6391
2.16	51,07	0,6876
2.17	47,15	0,7428
2.18	45,4	0,7673
2.19	35,9	0,9008
2.20	51,57	0,6807
3.1	28,63	0,6503
3.2	71,19	0,2625
3.3	26,84	0,6666
3.4	24,28	0,69
3.5	72,38	0,2517
3.6	40,54	0,5418
3.7	12,7	0,7955
3.8	41,06	0,8284
3.9	17,16	0,7548
3.10	40,81	0,8318
3.11	30,27	0,6354
3.12	19,68	0,7319
3.14	16,78	0,7583
3.14	35,3	0,9093
3.15	42,74	0,8048



0470526784401962

Сполука	% Антиоксидантної активності	Коефіцієнт поглинання, А
3.16	37,05	0,8847
3.17	41,28	0,8252
3.18	44,95	0,7737
3.19	21,42	0,716
3.20	17,9	0,7481
3.21	24,59	0,6871
3.22	19,86	0,7302
3.23	15,66	0,7685
3.24	19,55	0,7331
3.25	39,14	0,8553
3.26	42,82	0,8036
3.27	52,98	0,6608
3.28	38,13	0,8695
3.29	37,8	0,8741
3.30	63,58	0,5119
3.31	15,33	0,7715
3.32	15,36	0,7712
3.33	67,98	0,2918
3.34	43,28	0,7971
3.35	39,14	0,8553
3.36	44,51	0,7798



0470526784408962

# ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

## Додаток В1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
роботи Національного  
фармацевтичного університету,  
д. фарм. н., проф.

Наталія ПОЛОВКО

м. Львів 20 25 р.

### Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** SYNTHESIS, DETERMINATION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS, STRUCTURE CONFIRMATION, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF COMPOUNDS BASED ON 3,5-BIS(5-MERCAPTO-4-R-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)PHENOL.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикохімії та аналітичної хімії.

**3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юрій САМЕЛЮК.

**4. Джерело інформації:** Ісайчева К. К., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. СИНТЕЗ, ВСТАНОВЛЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, ПІДТВЕРДЖЕННЯ БУДОВИ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК НА ОСНОВІ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Т. 5, вип. 51. С. 63–70. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832>.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою загальної хімії НФаУ. Протокол № 3 від 23 жовтня 2025 р.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по вивченню антиоксидантних властивостей тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл) фенолу.

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри загальної хімії,  
д. фарм. н., професор

Сергій КОЛІСНИК



0470526784401962

## Додаток В2

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
роботи Національного  
фармацевтичного університету,  
д. фарм. н., проф.

Наталя ПОЛОВКО

23 жовтня 2025 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТІОПОХІДНИХ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної та аналітичної хімії.
- 3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО.
- 4. Джерело інформації:** ISAICHEVA, K. K.; KAPLAUSHENKO, A. N. Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2024, 17.3: 231-243.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і навчальний процес кафедрою загальної хімії НФаУ. Протокол № 3 від 23 жовтня 2025 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню БАР на основі тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу.

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри загальної хімії,  
д. фарм. н., професор

Сергій КОЛІСНИК



047052678440962

## Додаток В3

"Затверджую"



проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
та післядипломної освіти

Олександр НАЗАРЧУК

"27" жовтня 2025 р.

## Акт впровадження

**Назва роботи:** Антиоксидантні засоби у воєнний час: перспективи розробки нових біологічно активних сполук на основі похідних 1,2,4-тріазолу.

**Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юрій САМЕЛЮК, Олександр ШМАТЕНКО, Андрій СОЛОМЕННИЙ.

**Установа-розробник :** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035 м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; кафедра фізикоїдної та аналітичної хімії.

**Джерело інформації:** Isaycheva, K. K., Kaplaushenko, A. G., Sameliuk, Y. G., Shmatenko, O. P., & Solomennyi, A. M. (2025). Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 6(2), 125-133. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125)

**Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження:** кафедра фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Актуальність дослідження:** пошук перспективних сполук із вираженою антиоксидантною активністю серед похідних 1,2,4-тріазолу є актуальним, оскільки вони мають потенціал для застосування у корекції патологічних станів, зумовлених оксидативним стресом, зокрема серед військовослужбовців Збройних Сил України.

**Форма впровадження:** у наукову роботу та у навчальний процес

**Суть впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти із синтезу та структурного аналізу похідних 1,2,4-тріазолу та оцінки антиоксидантної активності за допомогою спектрофотометричних та електрохімічних методів.



0470526784401962

**Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармацевтичної хімії**  
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
протокол №3 від 23.10.25 р.

**Початок впровадження:** листопад 2025 року

**Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню  
антиоксидантних властивостей похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-  
тріазол-3-іл)фенолу.

**Соціально-економічний ефект:** Результати проведеного дослідження  
підтверджують потенціал похідних 1,2,4-тріазолу як сполук з антиоксидантною  
активністю та надають важливу наукову основу для подальшої структурної  
оптимізації з метою підвищення їхньої ефективності. Отримані дані сприяють  
розробці нових високоактивних антиоксидантних засобів для корекції  
патологічних станів, зумовлених оксидативним стресом, зокрема серед  
військовослужбовців Збройних Сил України.

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри фармацевтичної хімії,  
доцент ЗВО

Тетяна ЮЩЕНКО



0470526784401962

## Додаток В4

"Затверджую"

проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
та післядипломної освіти



Олександр НАЗАРЧУК

2025 р.

## Акт впровадження

**Назва роботи:** КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТІОПОХІДНИХ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ.

**Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО

**Установа-розробник :** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035 м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; кафедра фізикоїдної та аналітичної хімії.

**Джерело інформації:** ISAICHEVA, K. K.; KARLAUSHENKO, A. H. Computer prediction of acute toxicity of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2024, 17.3: 231-243.

**Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження:** кафедра фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Актуальність дослідження:** Дослідження дає змогу побудувати залежність «будова – токсичність» та оптимізувати структуру сполук для зниження токсичності.

**Форма впровадження:** у наукову роботу та у навчальний процес

**Суть впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти із прогнозування гострої токсичності за допомогою QSAR-методики, яка дає змогу оцінити токсикологічні властивості сполук на основі їхніх молекулярних дескрипторів.

**Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармацевтичної хімії** Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 3 від 23.10.25 р.



0470526784401962

Початок впровадження: листопад 2025 року

**Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічних властивостей похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

**Соціально-економічний ефект:** результати дослідження є підґрунтям для розроблення потенційних лікарських засобів із прогнозованими токсикологічними властивостями.

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри фармацевтичної хімії,  
доцент ЗВО

Тетяна ЮЩЕНКО



0470526784404962

## Додаток В5

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Проректор з наукової роботи  
ДНП «Львівський національний  
медичний університет  
імені Данила Галицького»  
д. мед. н., проф.,

Вікторія СЕРГІЄНКО

23.12.2025 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТІОПОХІДНИХ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізіологічної та аналітичної хімії.
- 3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО.
- 4. Джерело інформації:** ISAICHEVA, K. K.; KAPLAUSHENKO, A. N. Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2024, 17.3: 231-243.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізіологічної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
Протокол № 3 від 18 грудня 2025 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по пошуку біоактивних АФІ серед тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

**Відповідальна за впровадження**

Завідувачка кафедри  
загальної, біонеорганічної,  
фізіологічної хімії  
д. фарм. н., проф.

Ірина ДРАПАК



0470526784401962

## Додаток В6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи  
ДНП «Львівський національний  
медичний університет  
імені Данила Галицького»  
д. мед. н., проф.,



Вікторія СЕРГІЄНКО

2025 р.

## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** SYNTHESIS, DETERMINATION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS, STRUCTURE CONFIRMATION, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF COMPOUNDS BASED ON 3,5-BIS(5-MERCAPTO-4-R-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)PHENOL.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної та аналітичної хімії.

**3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юрій САМЕЛЮК.

**4. Джерело інформації:** Ісайчева К. К., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. СИНТЕЗ, ВСТАНОВЛЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, ПІДТВЕРДЖЕННЯ БУДОВИ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК НА ОСНОВІ 3,5-БІС(5-МЕРКАПТО-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Т. 5, вип. 51. С. 63–70. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832>.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
Протокол № 3 від 18 грудня 2025 р.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по пошуку АФІ антиоксидантного типу серед тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

## Відповідальна за впровадження

Завідувачка кафедри  
загальної, біонеорганічної,  
фізикоїдної хімії  
д. фарм. н., проф.

Ірина ДРАПАК



047052678440962

## Додаток В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медико-  
фармацевтичного університету д.мед.н.,  
професорВалерій ТУМАНСЬКИЙ  
2025р.

## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної та аналітичної хімії.

**3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО

**4. Джерело інформації:** Isaicheva KK, Kaplaushenko AN. Study of ADME characteristics of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice [Internet]. 2025Nov.24 [cited 2026Jan.6];18(3):297-311. Available from: <https://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/339936>

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМФУ, 2025 рік, протокол засідання кафедри № 5 від «25» листопада 2025 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу над дслінням тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
токсикологічної та неорганічної  
хімії ЗДМФУ

Олександр ПАНАСЕНКО



0470526784401962

## Додаток В8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медико-  
фармацевтичного університету д.мед.н.,  
професор  
Валерій ТУМАНСЬКИЙ  
«14» листопада 2025р.



## Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізколоїдної та аналітичної хімії.
- 3. Автори:** Ксенія ІСАЙЧЕВА, Андрій КАПЛАУШЕНКО.
- 4. Джерело інформації:** Isaicheva KK, Kaplaushenko AN. Study of ADME characteristics of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice [Internet]. 2025Nov.24 [cited 2026Jan.6];18(3):297-311. Available from: <https://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/339936>
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ, 2025 рік, протокол засідання кафедри № 9 від «27» листопада 2025 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу над дслінням тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу.

## Відповідальна за впровадження

д. фарм. н., професор,  
зав. кафедри фармацевтичної,  
органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ

 Людмила КУЧЕРЕНКО



## ДОДАТОК Г

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Isaicheva, K., Kaplaushenko, A., & Sameliuk, Y. (2024). Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis (5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 51(5), 63-70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Самелюк Ю. Г. – допомога в проведенні статистичних обрахунків, допомога в проведенні біологічних досліджень)
2. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2024). Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(3), 231-243. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.312443> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, допомога в проведенні статистичних обрахунків; остаточне затверджені статті)
3. Isaicheva, K. K., & Kaplaushenko, A. H. (2025). Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3, 5-біс (5-меркапто-4-R-4H-1, 2, 4-тріазол-3-іл) фенолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 297-311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.339936> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження,



*допомога в проведенні статистичних обрахунків; остаточне затверджені статті)*

4. Isaycheva, K. K., Kaplaushenko, A. G., Sameliuk, Y. G., Shmatenko, O. P., & Solomennyi, A. M. (2025). Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Український журнал військової медицини*, 6(2), 125-133. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125) (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Самелюк Ю. Г. – допомога в проведенні статистичних обрахунків, допомога в проведенні біологічних досліджень; Шматенко О. П. – обговорення результатів та підготовка тексту статті Соломенний А. М. . – обговорення результатів та підготовка тексту статті )

5. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2023). 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (с. 95). 25–26 травня, 2023, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

6. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2023). Стратегія пошуку антиоксидантів на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-



тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи», присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету* (с. 273–274). 1–2 листопада, 2023, НФаУ, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

7. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли як потенційні антиоксидантні біологічно активні речовини. *Матеріали 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025»* (с. 278–279). 15–16 травня, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)

8. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантний потенціал похідних 5-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу в умовах оксидативного стресу. *Матеріали міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»* (с. 121–122). 7 листопада, 2025, НФаУ, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку;



*Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*

9. Ісайчева, К. К., Самелюк, Ю. Г. (2025). Прогноз токсикологічного профілю похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали науково-практичної конференції «Військова фармація: виклики часу», присвяченої 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії* (с. 130–131). 25–26 листопада, 2025, УВМА, Київ, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*

10. Ісайчева, К. К., Каплаушенко, А. Г., Самелюк, Ю. Г. (2025). Антиоксидантні агенти на основі тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2025»* (с. 60–61). 20–21 листопада, 2025, ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Самелюк Ю. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження)*



0470526784401962

## ДОДАТОК Д

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (25 – 26 травня 2023 р.). ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(публікація тез та усна доповідь на конференції).*

2. Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи: наук.-практ. конференція з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р.). НФаУ, Харків, Україна. *(публікація тез та усна доповідь на конференції).*

3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2024» (21-22 листопада 2024 р.). ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(доповідь на конференції).*

4. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (25 – 26 травня 2025 р.) ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(публікація тез та усна доповідь на конференції).*

5. Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (7 листопада 2025 р., м. Харків) НФаУ, Харків, Україна. *(публікація тез та усна доповідь на конференції)*

6. Науково-практична конференція “Військова фармація: виклики часу”, присвячена 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (25-26 листопада 2025 р.). УВМА, Київ, Україна *(публікація тез та усна доповідь на конференції).*

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2025» (20-21 листопада 2025 р.). ЗДМФУ, Запоріжжя, Україна. *(публікація тез та усна доповідь на конференції).*

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: ІСАЙЧЕВА КСЕНІЯ КИРИЛІВНА 3482103483;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3482103483;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000006CD11D02FFA47D07;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 09:52 21.04.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 09:52 21.04.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)



0470526784401962

